

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

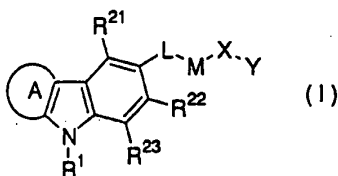
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 209/88, 209/94, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, C07F 9/572, A61K 31/403, 31/4035, 31/41, 31/4178, 31/4196, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/55, 31/675, A61P 43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 13/12, 25/00, 27/06, 35/00</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/63171</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月26日(26.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02573</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月20日(20.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/111698 1999年4月20日(20.04.99) JP 特願平11/200228 1999年7月14日(14.07.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 西川尚之(NISHIKAWA, Naoyuki)(JP/JP) 菅井昌治(SUGAI, Masaharu)(JP/JP) 青木幸三(AOKI, Kozo)(JP/JP) 鈴木 真(SUZUKI, Makoto)(JP/JP) 高橋和信(TAKAHASHI, Kazunobu)(JP/JP) 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フイルム株式会社 足柄研究所内 Kanagawa, (JP) 池川昭彦(IKEGAWA, Akihiko)(JP/JP) 〒250-0001 神奈川県小田原市扇町2丁目12番1号 富士写真フイルム株式会社 小田原工場内 Kanagawa, (JP) 大澤福市(OHSAWA, Fukuichi)(JP/JP)</p>	<p>武居なおみ(TAKEI, Naomi)(JP/JP) 角井信一(KAKUI, Nobukazu)(JP/JP) 田中二郎(TANAKA, Jiro)(JP/JP) 田端祐二(TABATA, Yuji)(JP/JP) 浅井賢二(ASAI, Kenji)(JP/JP) 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: TRICYCLIC COMPOUNDS</p> <p>(54)発明の名称 三環性化合物</p> <div data-bbox="534 1381 1177 1669"><p>(I)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of general formula (I) or salts thereof, useful as the active ingredient for appetite regulating agents efficacious for neuropeptide Y-related diseases, hyperphagia or the like wherein A is a five- to seven-membered hydrocarbon ring; L is -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, or the like (wherein R<sup>3</sup> is hydrogen, lower alkyl, or lower acyl); M is a connective alkylene group (wherein the carbon atoms constituting the carbon chain may be each replaced by nitrogen, oxygen, or the like); X is -S-, -O-, -NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>5</sup>-CO-, a single bond, or the like (wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each hydrogen, lower alkyl, or the like); Y is alkyl, aryl, amino, an aromatic heterocyclic group, or the like; is lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower acyl; and R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> and R<sup>23</sup> are each hydrogen, hydroxyl, lower alkyl, or the like.</p>		

## (57)要約

式(I)〔Aは5～7員の炭化水素環基；Lは $\text{-NR}^3\text{-CO-}$ 、 $\text{-CO-NR}^3\text{-}$  ( $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基) など；Mはアルキレン連結基(炭素鎖を構成する炭素原子は窒素原子、酸素原子などで置換されていてもよい)；Xは $\text{-S-}$ 、 $\text{-O-}$ 、 $\text{-NR}^4\text{-}$ 、 $\text{-NR}^5\text{-CO-}$  など ( $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は水素原子、低級アルキル基など) 又は単結合；Yはアルキル基、アリール基、アミノ基、芳香族ヘテロ環基など； $\text{R}^1$  は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又は低級アシル基； $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、及び  $\text{R}^{23}$  は水素原子、水酸基、低級アルキル基など〕で表わされる化合物又はその塩。神経ペプチドYが関与する疾患や過食症などの摂食調節のための医薬の有効成分として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヲトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明 細 書

## 三 環 性 化 合 物

## 技術分野

本発明は医薬の分野で有用な三環性化合物と該化合物を有効成分として含む医薬に関するものである。

## 背景技術

神経ペプチドY（以下、本明細書において「NPY」と略す場合がある。）は 36 アミノ酸からなるペプチドであり、1982 年に立元らによりブタ脳から初めて単離された [ネイチャー (Nature)、296 巻、659 頁 (1982 年)]。NPY は、そのアミノ酸一次配列の相同性から pancreatic polypeptide (PP) ファミリーに属することが明らかにされた。このファミリーに属するポリペプチドとして、膵臓の内分泌系細胞で産生される pancreatic polypeptide (PP) と消化管の内分泌系細胞で産生される peptide YY (PYY) が知られている。これら PP ファミリーのペプチドは全て 36 個のアミノ酸からなるが、カルボキシ末端 (C-末端) の数個のアミノ酸配列が良く保存されており、特に C-末端 (36 番目のアミノ酸: Y36) は全てチロシンである。こうした理由から、PP ファミリーのペプチドの受容体は Y 型受容体と呼ばれている。Y 型受容体は、G 蛋白に共役した 7 回膜貫通型の受容体であることも判明している。

NPY は中枢神経系及び末梢神経系に広く分布しており、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を担っている。例えば、血圧の調節、摂食行動の調節、腸の機能調節、サーカディアンリズムの調節やインスリン分泌に対する抑制的な制御、プロラクチン・黄体形成ホルモン・ACTH・ゴナドトロピン放出ホルモン・バソプレッシンなどのホルモンの分泌抑制などに関与している。NPY を脳室内に連続投与すると、これらの作用に基づいて

肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自立神経系の機能などにも関係している。

さらに、NPY は交感神経終末においてノルエピネフリンと共存しており、交換神経系の緊張性と関係している。NPY の末梢投与は血管収縮を引き起こし、ノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている [インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー (International journal of obesity)、19 巻、517 頁 (1995 年) ; エンドクリノロジー (Endocrinology)、133 巻、1753 頁 (1993 年) ; ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、95 巻、419 頁 (1988 年) ]。

NPY の機能は中枢又は末梢神経系に存在する NPY の Y 型受容体と結合することにより発現される。NPY 受容体として今までに少なくとも 6 種類のサブタイプが確認されており、Y3 を除きその遺伝子が単離されている。Y1 は最初にクローニングされた受容体であり [フェブス・レター (FEBS Lett.)、271 巻、81 頁 (1990 年)]、末梢では主に血管に分布しており、血管の収縮 (血圧の上昇) に関与している。中枢では、大脳皮質・視床・扁桃体に主に分布しており、扁桃体での不安作用は Y1 受容体を介して発現されていると言われている。

Y2 受容体は、薬理学的に Y1 受容体とは異なる受容体として分類されてきた経緯があり、遺伝子が単離されてその存在が明確となった [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、270 巻、22661 頁 (1995 年)]。この受容体の発現部位は主に脳であり、特に大脳皮質・海馬・扁桃体などに局在し、一方、小脳や脊髄では検出されていない。Y3 受容体は、薬理学的に分類されているが、現在、まだ遺伝子は単離されていない。Y4 受容体は、ヒト Y1 受容体 cDNA をプローブとして見出され、遺伝子が単離されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、270 巻、26762 頁 (1995 年)]。発現部位は、前立腺・結腸・膵臓・小腸に特異的であり、脳・腎臓・肺・心臓・脾臓などでは検出されていない。

以前から、Y1 受容体に近いリガンド親和性を有し、摂食行動を制御する別の NPY

受容体サブタイプが視床下部に存在することが示唆されていたが、Gerald らは、ラット視床下部 cDNA ライブラリーから摂食を制御する Y5 受容体のクローニングに成功した [ネイチャー (Nature)、382 巻、168 頁 (1996 年)]。Y5 受容体は、他の NPY 受容体との相同性が 35%以下と低く、発現部位は脳の視床下部に限局されており、摂食のコントロールに最も関与している。Y6 受容体はマウスでのみ見出され、ヒトでは偽遺伝子として機能していない。

これらの Y 型受容体に対して親和性を有し、この受容体に対してアゴニスト又はアンタゴニストとして作用する物質は、NPY の作用発現を調節することができる。このような性質を有する物質は、NPY が関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療における有用性が期待できる [トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、15 巻、153 頁 (1994 年)]。

特に、NPY 受容体のうちの Y5 受容体 (以下、「NPY/Y5 受容体」と記する場合がある) に対して選択的親和性を有する物質は、NPY/Y5 受容体が関与する疾患の予防及び/又は治療に有用であり、他の Y 型受容体の機能を亢進又は拮抗するといった副作用なしに使用できることが期待される。Y5 受容体は、摂食のコントロールに最も関与していることから、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として使用できるほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に使用できると考えられる。

NPY/Y5 受容体をコードする遺伝子とその用途に関しては、米国特許 5,602,024 号、国際公開 W096/16542 号公報、国際公開 W096/46250 号公報に開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。

NPY/Y5 受容体に対する拮抗剤としては、国際公開 W097/19682 号にはアリール

スルホンアミド及びスルファミド誘導体、国際公開 W097/20820 号、国際公開 W097/20821 号、国際公開 W097/20822 号、及び国際公開 W097/20823 号にはキナゾリン誘導体、国際公開 W098/35944 号及び国際公開 W098/35957 号にはアミド誘導体、国際公開 W098/40356 号にはアミノピリジン誘導体、国際公開 W098/24768 号、国際公開 W098/25907 号、国際公開 W098/25908 号、及び国際公開 W098/27063 号にはピラゾール誘導体、国際公開 W098/47505 号などにはキサンテン誘導体が開示されている。しかしながら、これらの刊行物には本発明の化合物は何ら具体的に開示も示唆もされていない。なお、国際公開 W099/27965 号には、NPY/Y5 受容体拮抗剤が高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防や治療に有用であることが記載されている。

本発明の一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物と構造的に関連する化合物としては、欧州特許公開 EP882726 号、国際公開 W098/01417 号、国際公開 W097/40017 号、特開平 8-301846 号公報、特開昭 54-017932 号公報、特開昭 48-054061 号公報、国際公開 W095/04720 号、カナダ国特許第 1, 299, 577 号明細書、国際公開 W092/15590 号、国際公開 W098/06717 号、国際公開 W094/14773 号、米国特許 3, 932,456 号明細書などに記載されている化合物を挙げることができる。しかしながら、これらの刊行物には、それぞれ開示された化合物の NPY 拮抗作用については全く記載されておらず、また、又本発明者らが新たに創製した化合物に関しては、何ら具体的に開示も示唆もされていない。

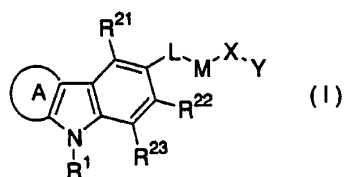
また、本発明の一般式 (XXI) で表される化合物と構造的に関連する化合物は、国際公開 W098/11895 号、国際公開 W098/06402 号、欧州特許公開 EP746962 号、米国特許 5, 708, 187 号明細書、米国特許 5, 814, 653 号明細書、および C. R. Heb. Seances Acad. Sic. 誌、251 巻、2728 頁、1960 年、J. Pharmacol. Exptl. Therap. 誌、99 巻、450 頁、1950 年に記載されている。しかしながら、これらの刊行物には、本発明の化合物、およびその NPY 拮抗作用については何ら具体的に開示も示唆もされていない。

## 発明の開示

本発明の課題は、NPY 受容体に対して親和性を有する物質、特に NPY/Y5 受容体に対して選択的な親和性を有する物質を提供することにある。本発明の別の課題は、摂食のコントロール作用を有し、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬として有用な医薬を提供することにある。また、本発明のさらに別な課題は、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防又は治療に有用な医薬を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行なった結果、下記の一般式 (I) で表される新規化合物が NPY 受容体に対して親和性を有しており、NPY の作用発現を調節する作用を有していることを見出した。また下記の一般式 (IV) で表される化合物も同様の作用を有していることを見出した。さらに、これらの物質が、特に NPY/Y5 受容体に対して選択的な親和性を有していること、及びこれらの物質が摂食調節又は上記の疾患の予防や治療のための医薬として有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、下記の一般式 (I) :



(式中、Aは5～7員の炭化水素環基(環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し；

Lは、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ (式中、

$R^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい) からなる群から選ばれる連結基を示し;

Mは炭素数2~10個のアルキレン連結基[該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子(少なくとも1個の炭素原子を除く)は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3~8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい]を示し、ただしLが $-NR^3-CO-$ を示す場合にはMが単結合であってもよく;

Xは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$ (式中、 $R^4$ は水素原子、アルキル基、又は低級アシル基を示し、該アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、 $R^5$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 $R^4$ はMと連結して環を形成してもよい) からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Mが単結合を示す場合にはXは $-NR^4-$ を示し(ただしこの場合において  $R^4$ は水素原子又はアルキル基を示し、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$ (式中、 $R^5$ は上記と同義である) からなる群から選ばれる連結基を示し;

Yは炭素数1~20個のアルキル基(該アルキル基は環構造を含んでいてもよい)、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基(上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有し



ていてもよく、 $R^5$ と結合して環を形成してもよい)を示すが、 $X$ が単結合を示す場合には、 $Y$ は芳香族ヘテロ環基又は5~7員の非芳香族ヘテロ環基を示し、 $M$ が単結合を示す場合には、 $R^4$ 及び $Y$ は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよく(該環は $R^4$ 及び $Y$ が結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい)；

$R^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基(上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び $R^{23}$ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基(該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示す]で表わされる化合物又はその塩を提供するものである。

上記発明の好ましい態様によれば、上記一般式(I)において、

$A$ は5~7員の炭化水素環基(環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し；

$L$ は、 $-NR^3-CO-$ 、 $-CO-NR^3-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、 $-CS-NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、及び $-SO_2-NR^3-$ (式中、 $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)からなる群から選ばれる連結基を示し；

$M$ は炭素数2~10個のアルキレン連結基[該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子(少なくとも1個の炭素原子を除く)は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3~8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキ

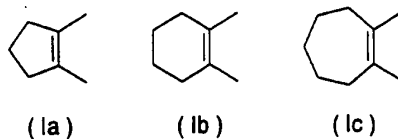
ル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい]を示し；

Xは-S-、-O-、-NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>5</sup>-CO-、-NR<sup>5</sup>-CS-、及び-NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-（式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、R<sup>4</sup>はMと連結して環を形成してもよい）からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記-NR<sup>5</sup>-CO-、-NR<sup>5</sup>-CS-、及び-NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-（式中、R<sup>5</sup>は上記と同義である）からなる群から選ばれる連結基を示し；Yは炭素数1~12個のアルキル基、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基（上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよく、R<sup>5</sup>と結合して環を形成してもよい）を示すが、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5~7員の非芳香族ヘテロ環基を示し；

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

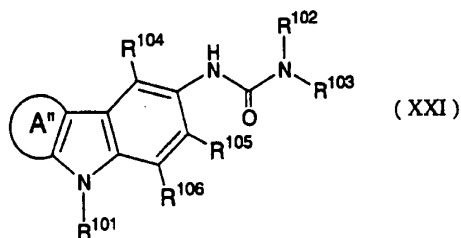
R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及びR<sup>23</sup>はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す。

上記の好ましい態様において、Aが下記の式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：



(上記の環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) で表わされる炭化水素環基である上記化合物又はその塩；及び、A がベンゼン環 (該ベンゼン環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい) であることが好ましい。また、さらに好ましい態様によれば、L が  $-NR^3-CO-$  であり、X が  $-NR^5-CO-$  又は  $-NR^5-SO_2-$  である上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩；及び L が  $-CO-NR^3-$  であり、X が  $-NR^5-CO-$  又は  $-NR^5-SO_2-$  である上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩が提供される。

また、上記一般式 (I) に包含される別の好ましい態様として、下記の一般式 (XXI)：



[式中、A'' は 5~7 員の炭化水素環基 (環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有し

ていてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し;

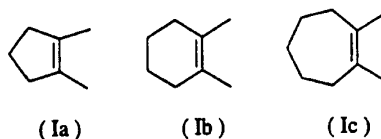
$R^{101}$  は低級アルキル基又は低級アシル基 (該低級アルキル基又は該低級アシル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し;

$R^{102}$  は水素原子又は総炭素数1~20個のアルキル基 (該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し;

$R^{103}$  は総炭素数1~20個のアルキル基 (該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し、 $R^{102}$  及び  $R^{103}$  は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよく (該環は  $R^{102}$  及び  $R^{103}$  が結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい);

$R^{104}$ 、 $R^{105}$ 、及び  $R^{106}$  はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基 (該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示す]で表わされる化合物又はその塩が提供される。

この発明の好ましい態様によれば、A"が下記の一般式 (Ia)、(Ib)、又は (Ic) :

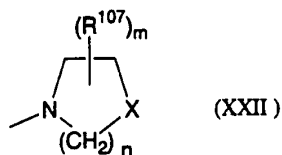


(上記の環は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)で表される炭化水素環基である上記一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩が提供さ

れる。

上記一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩のさらに好ましい態様によれば、 $R^{101}$  が低級アルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）である上記一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩； $R^{103}$  が窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は2個以上有する置換基を1又は2個以上有するアルキル基である上記一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩； $R^{103}$  が示すアルキル基上の置換基が、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、トリアゾリルチオ基、及びイミダゾリルチオ基からなる群から選ばれる置換基である上記一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩が提供される。

また、さらに好ましい態様によれば、 $R^{102}$  及び  $R^{103}$  が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに形成する環が下記の一般式 (XXII)：



〔式中、X は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、又は  $-\text{NR}^{108}-$  〔式中、 $R^{108}$  は低級アルキル基、低級アシル基、フェニル基、又はヘテロ環基（該低級アルキル基、該低級アシル

基、該フェニル基、又は該ヘテロ環基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示す]を示し;

$n$  は1~4の整数を示し;

$R^{107}$  は水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基(該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アルキルチオ基、又は該低級アルキルカルボニル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)、アリール基(該アリール基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)、又はヘテロ環基を示し;

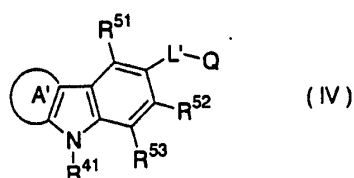
$m$  は0~4の整数を示し、 $R^{107}$  が複数個存在する場合には  $R^{107}$  はそれぞれ独立であり、同一でも異なってもよい)で表わされる環である上記一般式(XXI)で表される化合物又はその塩; 及び  $X$  が  $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、又は  $-S-$  である上記一般式(XXI)で表される化合物又はその塩が提供される。

上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は NPY 受容体に対して親和性を有しており、特に NPY/Y5 受容体のリガンドとして作用し、NPY の作用発現を調節することができる。従って、上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、NPY が関与する疾患、とりわけ NPY/Y5 受容体が関与する疾患の予防及び/又は治療に有用である。

従って、本発明により、上記一般式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬は、例えば、摂食調整薬又は糖尿病の予防及び/又は治療のための医薬、あるいは高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。また、上記医薬の製造のための上記一般式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用、摂食の調節方法であって、上記一般式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒

和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、及び NPY が関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記一般式 (I) で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、下記の一般一般式 (IV) :



〔式中、A' は 5～7 員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

L' は、 $-\text{NR}^{63}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{SO}_2-$ 、及び  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{63}-$

（式中、 $\text{R}^{63}$  は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Q はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R<sup>41</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>、及び R<sup>53</sup> はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む NPY 受容体リガンドが提供される。この発明の好ましい態様によれば、L<sup>1</sup>が -CONR<sup>63</sup>-である上記 NPY 受容体リガンドが提供される。

また、別の観点から、本発明により上記一般式 (IV) で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む摂食調整のための医薬、及び上記物質を有効成分として含む糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬、あるいは高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。さらに、上記医薬の製造ための上記一般式 (IV) で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用、節食の調節方法であって、上記一般式 (IV) で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、及び NPY が関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記一般式 (IV) で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。



「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基（例えば、アルコキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基など）におけるアルキル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。環状のアルキル基は多環式アルキル基であってもよい。アルキル基としては、 $C_1$ - $C_{20}$  アルキル基、好ましくは  $C_1$ - $C_{12}$  アルキル基、より好ましくは  $C_1$ - $C_8$  アルキル基、さらに好ましくは  $C_1$ - $C_6$  アルキル基、特に好ましくは  $C_1$ - $C_4$  アルキル基を用いることができる。

ある置換基について「低級」という場合には、特に言及しない場合には、その置換基の炭素数が 1~7 個、好ましくは 1~5 個、特に好ましくは 1~4 個であることを意味する。例えば、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式~4 環式の芳香族基、好ましくは単環式~3 環式の芳香族基、より好ましくは単環式又は 2 環式の芳香族基を用いることができる。アリール基の炭素数は 6~20 個、好ましくは 6~16 個、より好ましくは 6~12 個、さらに好ましくは 6~10 個である。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、ビフェニル基などが挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などを用いることができる。アリール基は環上の任意の位置で結合することができる。

「ヘテロ環基」としては、特に言及しない場合には、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を 1 個又は 2 個以上含む単環式~4 環式のヘテロ環基、好ましくは単環式~3 環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は 2 環式のヘテロ環基を用いることができる。本明細書において「ヘテロ原子」という場合に

は、特に言及しない場合には、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などの炭素原子以外の原子を意味する。2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれであってもよい。「芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が芳香環のヘテロ環基を意味しており、「非芳香族ヘテロ環基」とは、ヘテロ環部分が飽和又は部分飽和のヘテロ環基を意味している。ヘテロ環基は環上の任意の位置で結合することができる。

ヘテロ環基として、例えば、イソクロマニル基、クロマニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリニル基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、キヌクリジニル基、チエニル基、チアンスレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、キサンテニル基、フェノキサチニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリル基、1H-インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、4aH-カルバゾリル基、カルバゾリル基、 $\beta$ -カルボリニル基、フェナンスリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナンスロリニル基、フェナジニル基、フェナルサジニル基、フェノチアジニル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、ヘプタメチレンイミノ基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基について特に言及しない場合には、その官能基が1又は2個以上の任意の置換基を有していてもよいことを意味する。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限

定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。

置換基の種類は特に限定されないが、例えば、 $C_1-C_{20}$ アルキル基、 $C_2-C_{20}$ アルケニル基、 $C_2-C_{20}$ アルキニル基、 $C_6-C_{20}$ アリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子(本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、ヒドロキシ基、オキシ基、アミノ基、アンモニウム基、イミノ基、メルカプト基、チオキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドラジノ基、 $C_1-C_{15}$ ウレイド基、 $C_1-C_{15}$ イミド基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、 $C_1-C_{20}$ アルコキシ基、 $C_1-C_{20}$ アルキルチオ基、 $C_6-C_{20}$ アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、 $C_6-C_{20}$ アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、 $C_7-C_{20}$ アラルキル基、ヘテロ環アルキル基、 $C_7-C_{20}$ アラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、 $C_1-C_{20}$ アルコキシカルボニル基、 $C_6-C_{20}$ アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、 $C_2-C_{10}$ アルキルカルボニル基、 $C_6-C_{20}$ アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、 $C_2-C_{10}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_6-C_{20}$ アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、 $C_2-C_8$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_8$ スルホニル基、 $C_1-C_{20}$ スルフィニル基、 $C_1-C_8$ スルホニルアミノ基、 $C_1-C_{10}$ カルバモイル基、 $C_2-C_{10}$ スルファモイル基、 $C_1-C_{20}$ モノアルキルアミノ基、 $C_2-C_{40}$ ジアルキルアミノ基、 $C_1-C_{20}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_2-C_{20}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_6-C_{20}$ アリールカルボニルアミノ基、 $C_1-C_{20}$ アルキルスルホニル基、 $C_6-C_{20}$ アリールスルホニル基、 $C_1-C_{20}$ アルキルスルフィニル基、 $C_6-C_{20}$ アリールスルフィニル基、 $C_1-C_{20}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_6-C_{20}$ アリールスルホニルアミノ基、 $C_2-C_{20}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_6-C_{20}$ アリールアミノカルボニル基、 $C_1-C_{20}$ アルキルアミノスルホニル基、又は $C_6-C_{20}$ アリールアミノスルホニル基などを挙げることができる。

さらに、上記に例示した置換基は、さらに1又は2個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、ヒドロキシ $C_1-C_{20}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1-C_{20}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1-C_{20}$ アルキルカルボニル基、ハロゲン化 $C_6-C_{20}$ アリール基、ヒドロキシ $C_6-C_{20}$ アリール基、モノ若しくはジ $C_1-C_{20}$ アル

キルカルバモイル基、 $C_1-C_{20}$ ヒドロキシアルキルオキシ基、 $C_2-C_{20}$ アルコキシアルキルオキシ基、 $C_2-C_{20}$ アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、 $C_3-C_{20}$ アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、 $C_2-C_{20}$ アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、 $C_3-C_{20}$ アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基などを挙げることができる。もっとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

「アシル基」としては、ベンゾイル基などのアリールカルボニル基、又はアセチル基などのアルキルカルボニル基を用いることができ、これらは置換基を有していてもよい。置換基を有するアリールカルボニル基としては、例えば、*p*-メトキシベンゾイル基、*p*-クロロベンゾイル基などを挙げることができ、置換基を有するアルキルカルボニル基としては、例えば、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルカルボニル基などを挙げることができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、ネオペントキシ基、*n*-ヘキソキシ基などを挙げることができる。

「アルケニル基」に存在する二重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらに好ましくは1個である。2個以上の二重結合を含む場合には、それらは共役又は非共役のいずれであってもよい。「アルキニル基」に存在する三重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらに好ましくは1個である。該アルキニル基は1又は2個以上の二重結合を含んでいてもよい。「ジアルキルアミノ基」又は「ジアルキルホスホリル基」に存在する2つのアルキル基は同一でも異なってもよい。「アザシクロアルキル基」の環構成原子として含まれる窒素原子の個数は特に限定されないが、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらに好ましくは1個である。

一般式(I)において、Aは5~7員の炭化水素環基を示す。該炭化水素環基は1又は2個の二重結合を含んでいてもよい。Aとしては、例えば、ベンゼン環のほ

か、上記 (Ia)、(Ib)、又は (Ic) で表される炭化水素環基を用いることができる。好ましくは、Aとして6員の炭化水素環基を用いることができ、特に好ましくはベンゼン環又は (Ib) で表される炭化水素基を用いることができる。Aの環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。Aの環上に存在する置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基が好ましい。

一般式 (I) において、Lは、 $-NR^3-CO-$ 、 $-CO-NR^3-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、 $-CS-NR^3-$ 、 $-NR^3-SO_2-$ 、及び $-SO_2-NR^3-$ からなる群から選ばれる連結基を示す。 $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示すが、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基などを用いることができる。該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよいが、このような置換基として、例えばハロゲン原子などを挙げることもできる。好ましくは、Lは $-NR^3-CO-$ 又は $-CO-NR^3-$ であり、さらに好ましくは $-CO-NR^3-$ であり、特に好ましくは $-CO-NH-$ である。

Mは炭素数2～10個のアルキレン連結基を示し、該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖は1又は2個以上の分岐鎖を有していてもよい。また、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子のうち、少なくとも1個の炭素原子を除く炭素原子は、窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3～8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよい。さらに、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。ただし、Lが $-NR^3-CO-$ を示す場合には、Mは上記のアルキレン連結基のほか、単結合であってもよい。Mが単結合を示す場合、 $R^3$ は水素原子であることが好ましい。

Mで表されるアルキレン連結基としては、例えば、アルキレン基、アルキレンオキシアリキレン基、アルキレンチオアルキレン基、シクロアルキレンアルキレン基、アルキレンシクロアルキレン基、アルキレンシクロアルキレンアルキレン

基、又は $Z^1$ - $Z^2$ - $Z^3$ -で表される基 [ $Z^1$ 及び $Z^3$ はそれぞれ独立に炭素数2~7のアルキレン基、アルキレンオキシアリレン基、アルキレンチオアルキレン基、シクロアルキレンアルキレン基、アルキレンシクロアルキレン基を示し、 $Z^2$ は酸素原子、イオウ原子、又は $NR^6$  ( $R^6$ は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)で表される基を示す]を挙げることができる。Mとしては、例えば、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、又は1個の酸素原子、イオウ原子、又は窒素原子を含むアルキレン基 (例えば、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-$ 、又は $-(CH_2)_2-NR^6-(CH_2)_2-$  など) などが好ましい。Mに存在する置換基としては、例えば、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、又は低級アシルアミノ基などを挙げることができ、該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アシルアミノ基は置換基を有していてもよい。

Xは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$ からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示す。 $R^4$ は水素原子、アルキル基、又は低級アシル基を示し、該アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、 $R^5$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 $R^4$ はMと連結して環を形成してもよい。 $R^4$ 及び $R^5$ として、好ましくは水素原子、メチル基、又はエチル基などを挙げることができる。 $R^4$ が示すアルキル基又は低級アシル基、あるいは $R^5$ が示す低級アルキル基又は低級アシル基は置換基を有していてもよい。Xとして、好ましくは $-NR^5-CO-$ 又は $-NR^5-SO_2-$ を用いることができ、 $-NR^5-SO_2-$ が特に好ましい。ただし、Mが単結合を示す場合には、Xは $-NR^4-$ で表される基を示し、この場合において $R^4$ は水素原子又はアルキル基を示し、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい。また、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、及び $-NR^5-SO_2-$  (式中、 $R^5$ は上記と同義であ

る) からなる群から選ばれる連結基を示す。

$R^4$  が示すアルキル基又は低級アシル基の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルバモイル基、シアノ基、ハロゲン原子などを挙げるができる。具体的には、 $R^4$  として、水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルバモイルメチル基などを挙げるができる。また、 $R^4$  は M と連結して環を形成してもよい。例えば、 $R^4$  は上記  $Z^1$  又は  $Z^2$  と連結して環を形成することができ、5~7 員環を形成することが好ましい。具体的には、ピペラジン環、ピペリジン環、ピロリジン環などを形成することができる。環を形成する場合は、L が  $-NR^3-CO-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、又は  $-NR^3-SO_2-$  から選択される連結基であることが好ましく、特に L が  $-NR^3-CO-$  であることが好ましい。 $R^5$  が示す低級アルキル基又は低級アシル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などを挙げるができる。 $R^5$  としては水素原子又はメチル基が好ましい。

Y は炭素数 1~20 個のアルキル基(該アルキル基は環構造を含んでいてもよい)、炭素数 6~12 個のアリール基、アミノ基、炭素数 1~8 個のモノアルキルアミノ基、炭素数 2~16 個のジアルキルアミノ基、炭素数 4~8 個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数 1~8 個のモノアルキルホスホリル基、炭素数 2~16 個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び 5~7 員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基を示す。Y が示す炭素数 1~20 個のアルキル基としては、好ましくは、炭素数 1~12 個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又は炭素数 3~12 個のシクロアルキル基などを用いることができる。該シクロアルキル基には、例えば、アダマンチル基などの二環式又は三環式のシクロアルキル基が含まれる。

Y が示す上記の置換基はさらに 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい。このような置換基として、例えば、水酸基、ハロゲン原子、ジメチルアミノ基などを挙げるができる。また、Y が示す上記の置換基は、 $R^5$  と結合して環を形

成してもよい。YとR<sup>5</sup>が結合して環を形成する場合の例として、フタルイミド環を形成する場合を挙げることができる。ただし、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5～7員の非芳香族ヘテロ環基を示す。また、Mが単結合を示す場合には、R<sup>4</sup>及びYは互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい（該環はR<sup>4</sup>及びYが結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい）。

Xが-NR<sup>5</sup>-CO-、-NR<sup>5</sup>-CS-、又は-NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-から選択される連結基を示す場合には、Yとして、好ましくは、炭素数1～6個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は炭素数5～7個のアザシクロアルキル基などを用いることができる。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ナフチル基、キノリル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズトリアゾリル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基などを挙げることができる。

Xが-S-、-O-、若しくは-NR<sup>4</sup>-で表される連結基を示す場合には、Yとして、好ましくは、アリール基、ジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基又は非芳香族ヘテロ環基が好ましい。具体的には、例えば、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ジエチルホスホリル基、ヒダントイン環、チアゾリジンジオン環、オキサゾリドン環、ピロロジオン環などが好ましい例として挙げられる。

Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5～7員の非芳香族ヘテロ環基を表し、具体的には、例えば、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ヒダントイン環、チアゾリジンジオン環、オキサゾリドン環、ピロロジオン環などが好ましい例として挙げられる。

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基を示し、これらの基は環構造を含んでいてもよ



い。R<sup>1</sup>として、好ましくは、低級アルキル基又は低級アシル基を用いることができる。R<sup>1</sup>が示す上記の基は、1又は2個以上の置換基を有していてもよい。R<sup>1</sup>が示す上記の基が有する置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルバモイル基、シアノ基、又はハロゲン原子などが挙げられる。

R<sup>1</sup>の好ましい例として、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、プロパルギルメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを挙げることができ、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを用いることができる。

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及び R<sup>23</sup> はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基を示す。R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及び R<sup>23</sup> がいずれも水素原子である場合が好ましい。あるいは R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、又は R<sup>23</sup> のいずれか、または2個以上が水素原子以外の置換基である場合には、好ましくは、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基を用いることができ、さらに好ましくは、水酸基、メチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基、ジメチルアミノ基などを用いることができる。R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及び R<sup>23</sup> が示す上記の基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、例えば、ハロゲン原子などを有していてもよい。

一般式(IV)において、R<sup>41</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>、R<sup>53</sup>、R<sup>63</sup>、及びL'としては、前記のR<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>3</sup>及びLで説明した基を用いることができる。一般式(IV)中のA'とし

ては、Aについて具体的に説明した5~7員の炭化水素環基を用いることができる。A'の環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。A'の環上に存在する置換基としては、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基が好ましい。

Qはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基を示し、好ましくは低級アルキル基のほか、前述の-M-X-Y（式中、M、X、Yは前記と同義である）で表される基を用いることができる。Qとして、例えば、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基などを用いることができる。Qが示す上記の基は、1又は2個以上の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、水酸基、カルバモイル基、スルファモイル基、カルバモイルアルコキシ基、カルバモイルアルキルチオ基、スルファモイルアルコキシ基、スルファモイルアルキルチオ基、ジアルキルホスホリル基、モノアルキルホスホリル基、ホスホリル基などが挙げられる。

一般式(XXI)において、A''は5~7員の炭化水素環基を示す。該炭化水素環基は1又は2個の二重結合を含んでいてもよい。A''としては、Aについて具体的に説明した5~7員の炭化水素環基を用いることができる。例えば、上記(Ia)、(Ib)、又は(Ic)で表される炭化水素環基が特に好ましい。Aの環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい。Aの環上に存在する置換基としては、

低級アルキル基が好ましい。

$R^{101}$  が示す低級アルキル基又は低級アシル基の好ましい例として、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、プロパルギルメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、アセチル基、カルバモイルメチル基などを挙げることができ、より好ましくは、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基等を挙げることができ、特に好ましくはイソプロピル基又はイソブチル基である。

$R^{102}$  が示す総炭素数 1～20 個のアルキル基のうち、好ましくは総炭素数 1～10 個のアルキル基であり、さらに好ましくは低級アルキル基である。特に好ましいのはメチル基である。 $R^{103}$  が示す総炭素数 1～20 個のアルキル基として、好ましくは、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなるヘテロ原子を 1 又は 2 個以上有する置換基を 1 又は 2 個以上有する総炭素数 1 から 20 個のアルキル基である（アルキル部分としては、好ましくは直鎖又は環状の炭素数 1 から 4 個の低級アルキル基であり、総炭素数は該置換基の炭素原子数を含む）。

$R^{103}$  が示す総炭素数 1～20 個のアルキル基上に存在する窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を 1 又は 2 個以上有する置換基の好ましい例としては、例えば、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基等が挙げられる。さらに、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル

基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基等のヘテロ環基や、トリアゾリルチオ基又はイミダゾリルチオ基等のヘテロ環チオ基なども好ましい例として挙げられる。より好ましくは低級アルコキシ基又はピリジル基であり、特に好ましいのはメトキシ基、3-ピリジル基、又は4-ピリジル基である。

$R^{102}$  及び  $R^{103}$  は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい。該環は  $R^{102}$  及び  $R^{103}$  が結合する窒素原子以外にヘテロ原子、好ましくは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として1又は2個以上を有してもよい。また、環上には1又は2個以上の置換基が存在していてもよく、複数の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。形成する環としては5~8員環が好ましく、特に上記の一般式 (XXII) で表わされる基が好ましい。

$R^{104}$ 、 $R^{105}$ 、及び  $R^{106}$  はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基(該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示すが、それぞれ上記の  $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び  $R^{23}$  について具体的に説明した基を用いることができる。 $R^{104}$ 、 $R^{105}$ 、及び  $R^{106}$  がいずれも水素原子である場合が好ましく、この場合において  $R^{105}$  又は  $R^{106}$  のいずれかがハロゲン原子、好ましくはフッ素原子であることも好ましい。

一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物は、置換基の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があります、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。また、一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物がアルケニル基を有する場合には、その配置はZ又はEのいずれでもよい。

また、一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物は、塩として存在することもある。塩としては、無機酸塩、有機酸塩などの酸付加塩；金属塩、アンモニウム

塩、有機アンモニウム塩などの塩基付加塩；又はアミノ酸付加塩などを用いることができる。酸付加塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩などの無機酸塩のほか、脂肪族のモノカルボン酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸、芳香族カルボン酸、又は脂肪族若しくは芳香族のスルホン酸などの有機酸を用いることができる。

有機酸としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、フタル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マンデル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩、アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。金属塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などを挙げることができる。アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩などを挙げることができ、有機アンモニウム塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩を挙げることができる。また、アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジンなどの付加塩を挙げることができる。さらに、一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドラフランなどのエーテル類などを挙げることができる。

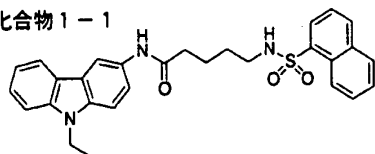
遊離形態の一般式 (I) の化合物若しくはその任意の塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。また、一般式 (I) で表される本発明の純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。本発明の医薬の有効成分としては、一般式 (I) で表される遊離形態の化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、

又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を用いることができる。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の上記異性体、上記異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。さらに、一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物の生物学的均等物又は化学的均等物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。例えば、これらの化合物のダイマーやプロドラッグなどを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

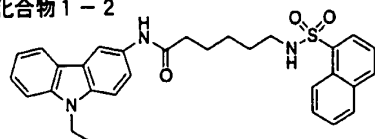
一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物の具体例を以下に示すが、一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物はこれらに限定されることはない。

/

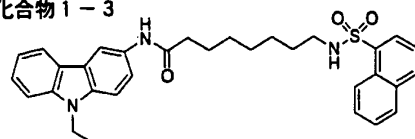
化合物 1-1



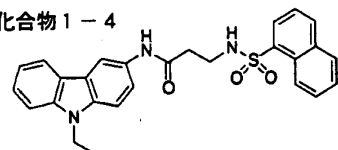
化合物 1-2



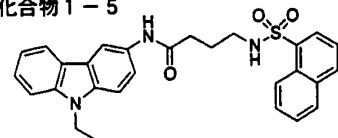
化合物 1-3



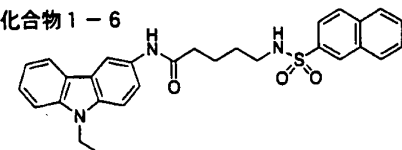
化合物 1-4



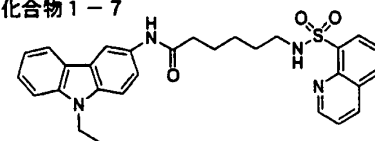
化合物 1-5



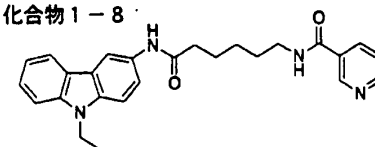
化合物 1-6



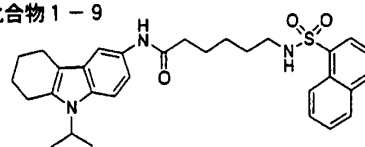
化合物 1-7



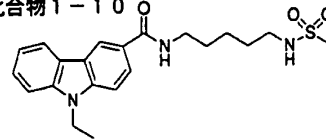
化合物 1-8



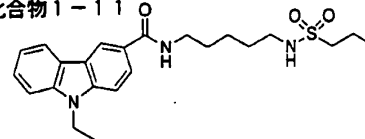
化合物 1-9



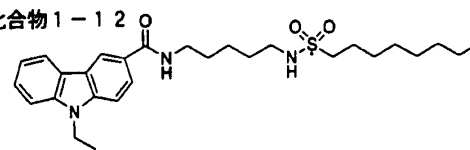
化合物 1-10



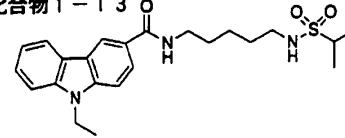
化合物 1-11



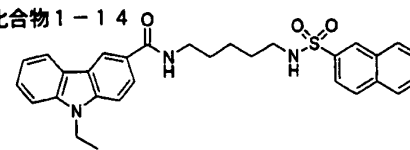
化合物 1-12



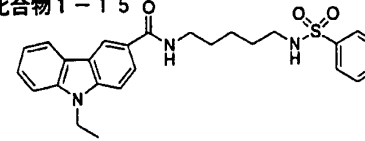
化合物 1-13



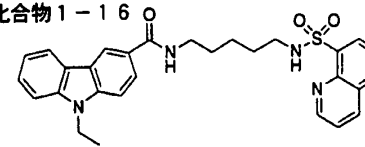
化合物 1-14

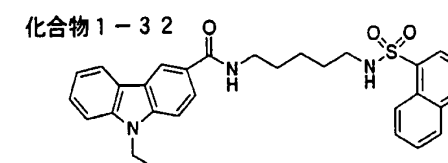
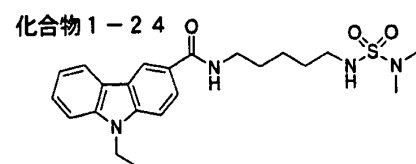
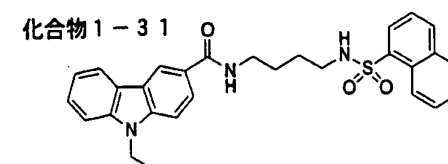
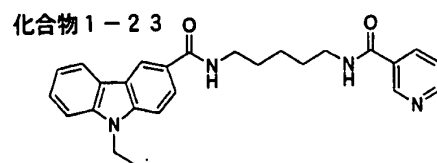
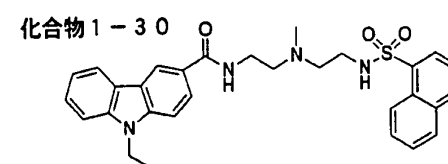
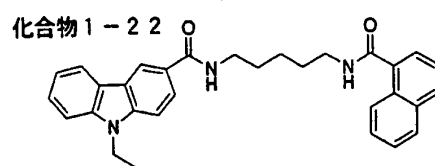
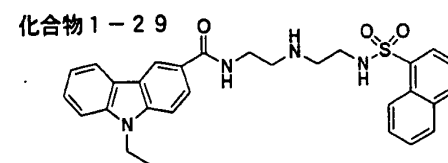
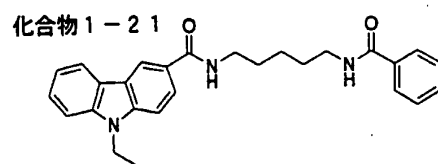
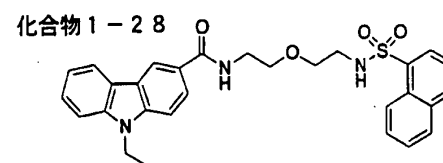
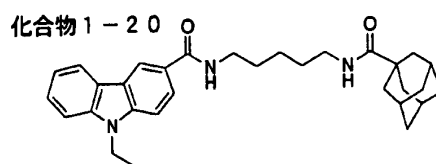
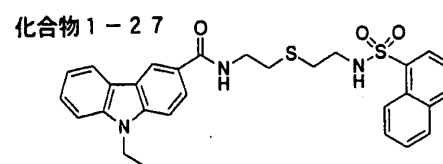
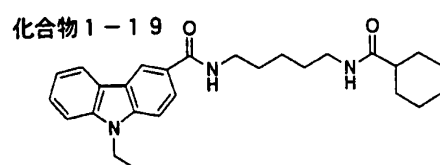
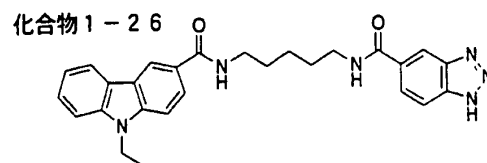
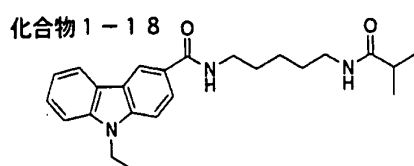
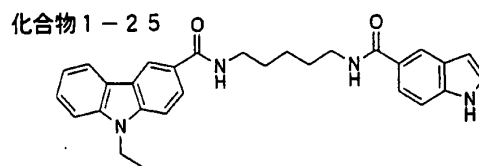
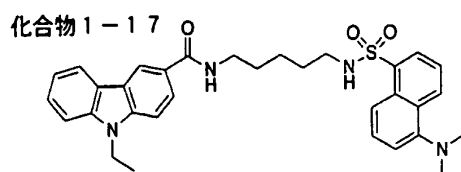


化合物 1-15



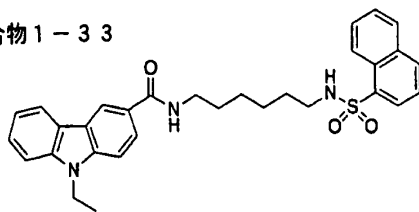
化合物 1-16



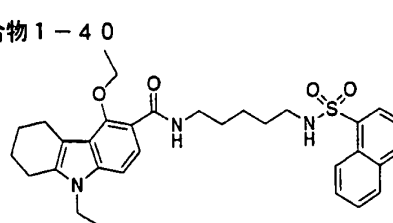




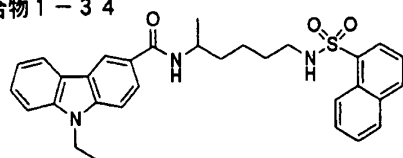
化合物 1-33



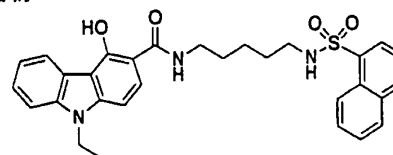
化合物 1-40



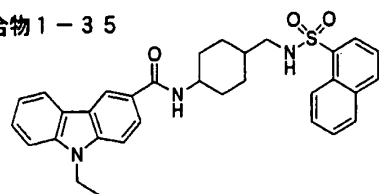
化合物 1-34



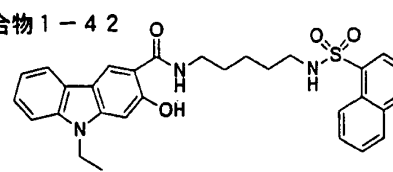
化合物 1-41



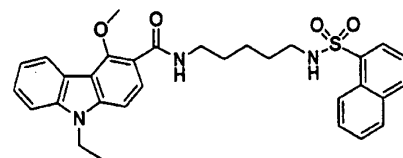
化合物 1-35



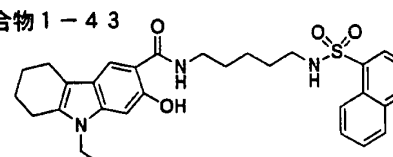
化合物 1-42



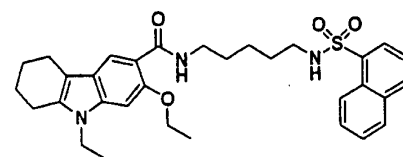
化合物 1-36



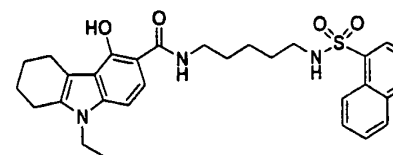
化合物 1-43



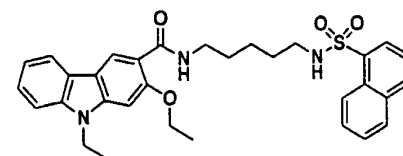
化合物 1-37



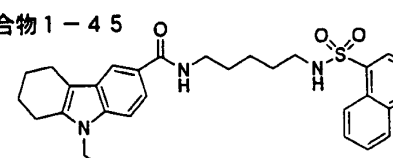
化合物 1-44



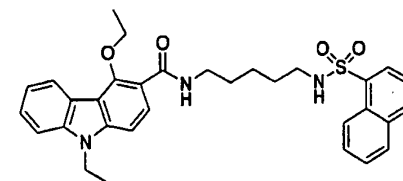
化合物 1-38



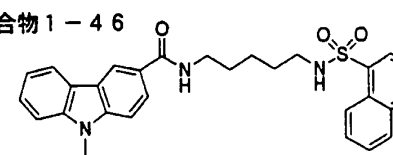
化合物 1-45



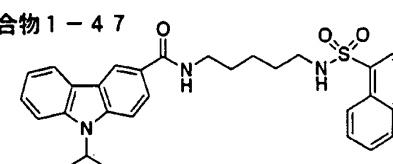
化合物 1-39



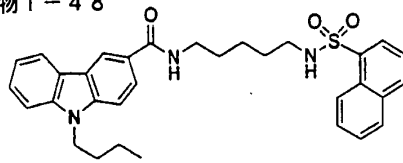
化合物 1-46



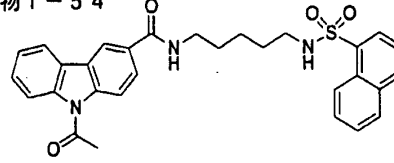
化合物 1-47



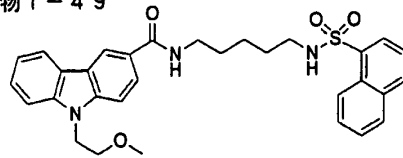
化合物 1-48



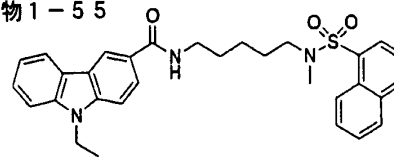
化合物 1-54



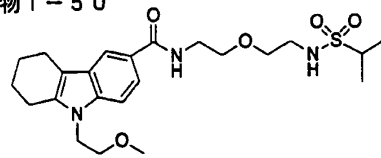
化合物 1-49



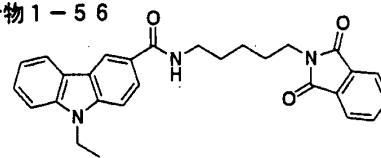
化合物 1-55



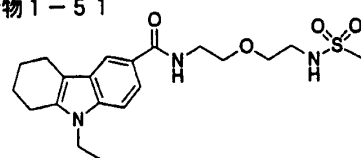
化合物 1-50



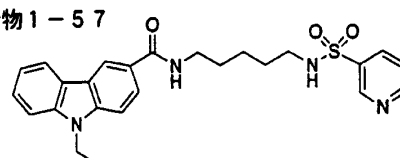
化合物 1-56



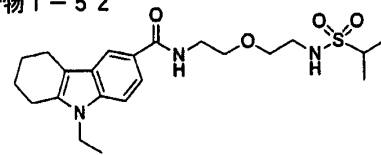
化合物 1-51



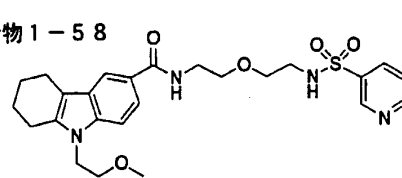
化合物 1-57



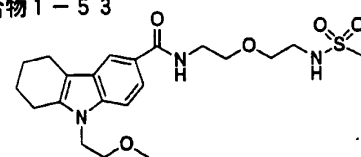
化合物 1-52



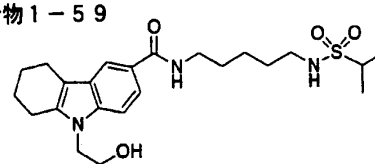
化合物 1-58



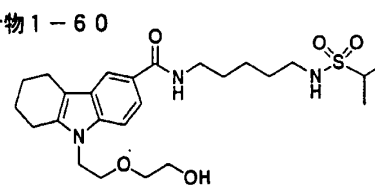
化合物 1-53



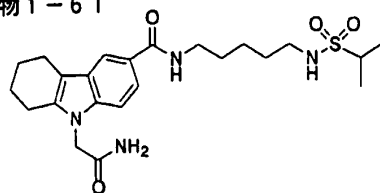
化合物 1-59



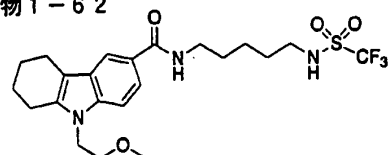
化合物 1-60



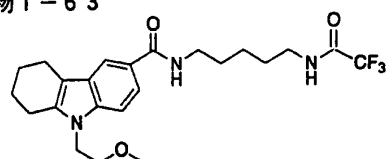
化合物 1-6 1



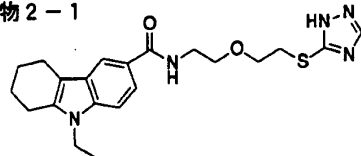
化合物 1-6 2



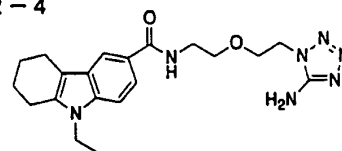
化合物 1-6 3



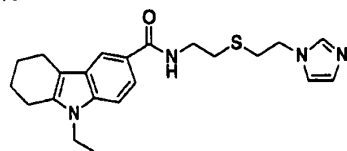
化合物 2-1



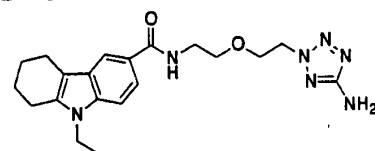
化合物 2-4



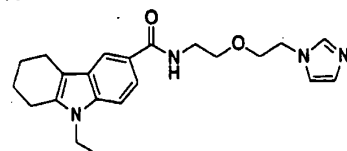
化合物 2-2



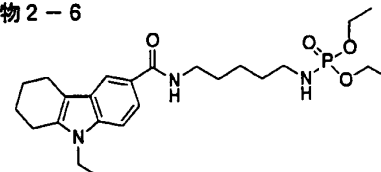
化合物 2-5



化合物 2-3

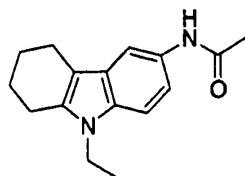


化合物 2-6

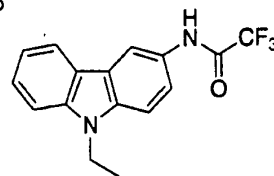


上記以外の一般式 (IV) で表される化合物の具体例を以下に示すが、一般式 (IV) で表される化合物はこれらに限定されることはない。

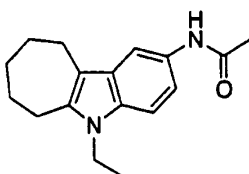
化合物 3-1



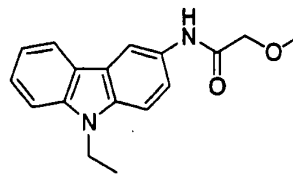
化合物 3-6



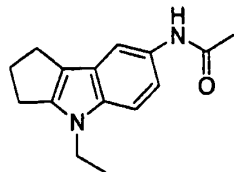
化合物 3-2



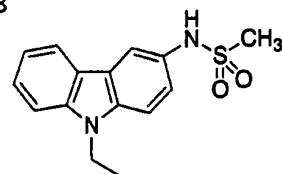
化合物 3-7



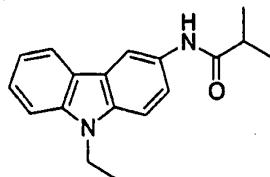
化合物 3-3



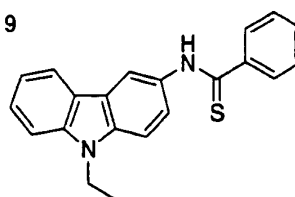
化合物 3-8



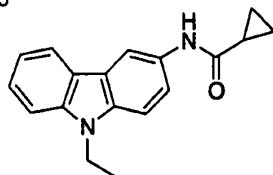
化合物 3-4



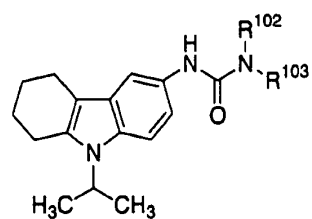
化合物 3-9



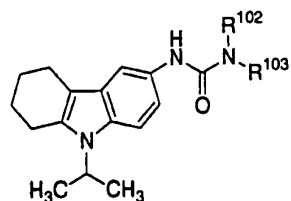
化合物 3-5



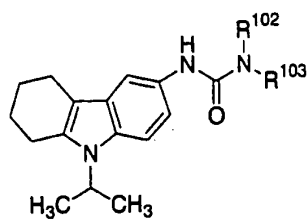
一般式 (XXI) で表される化合物の具体例を以下に示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。





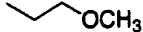
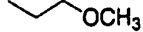


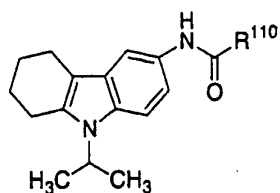
化合物番号	R <sup>102</sup>	R <sup>103</sup>
化合物 4-1	H	-CH <sub>3</sub>
化合物 4-2	H	
化合物 4-3	H	
化合物 4-4	H	
化合物 4-5	H	
化合物 4-6	H	
化合物 4-7	H	
化合物 4-8	H	
化合物 4-9	H	
化合物 4-10	H	



化合物番号	R <sup>102</sup>	R <sup>103</sup>	化合物番号	R <sup>102</sup>	R <sup>103</sup>
化合物 5-1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	化合物 5-15	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-2	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-16	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-3	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-17	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-4	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-18	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-5	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-19	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-6	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-20	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-7	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-21	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-8	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-22	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-9	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-23	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-10	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-24	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-11	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-25	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-12	-CH <sub>3</sub>		化合物 5-26	-CH <sub>3</sub>	
化合物 5-13	-CH <sub>3</sub>				
化合物 5-14	-CH <sub>3</sub>				

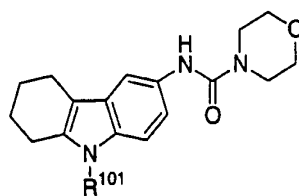


化合物番号	$R^{102}$	$R^{103}$
化合物 6-1		
化合物 6-2		
化合物 6-3		

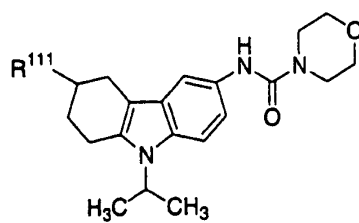


化合物番号	R <sup>110</sup>	化合物番号	R <sup>110</sup>
化合物 7-1		化合物 7-12	
化合物 7-2		化合物 7-13	
化合物 7-3		化合物 7-14	
化合物 7-4		化合物 7-15	
化合物 7-5		化合物 7-16	
化合物 7-6		化合物 7-17	
化合物 7-7		化合物 7-18	
化合物 7-8		化合物 7-19	
化合物 7-9		化合物 7-20	
化合物 7-10		化合物 7-21	
化合物 7-11		化合物 7-22	

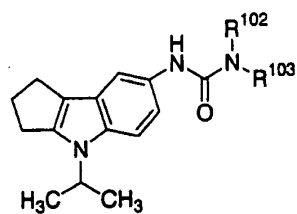




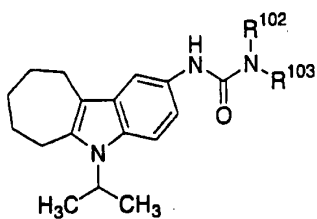
化合物番号	R <sup>101</sup>
化合物 8-1	-CH <sub>3</sub>
化合物 8-2	
化合物 8-3	
化合物 8-4	
化合物 8-5	
化合物 8-6	
化合物 8-7	
化合物 8-8	
化合物 8-9	
化合物 8-10	
化合物 8-11	



化合物番号	R <sup>111</sup>
化合物 9-1	—CH <sub>3</sub>
化合物 9-2	—OCH <sub>3</sub>

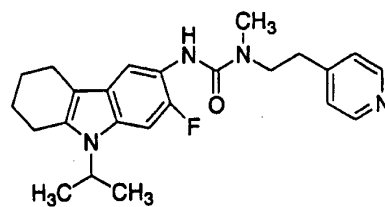


化合物番号	R <sup>102</sup>	R <sup>103</sup>
化合物 10-1	—CH <sub>3</sub>	
化合物 10-2	—CH <sub>3</sub>	
化合物 10-3	—CH <sub>3</sub>	
化合物 10-4		

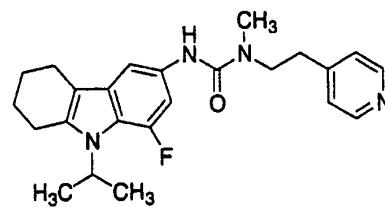


化合物番号	R <sup>102</sup>	R <sup>103</sup>
化合物 11-1	-CH <sub>3</sub>	
化合物 11-2	-CH <sub>3</sub>	
化合物 11-3	-CH <sub>3</sub>	
化合物 11-4		

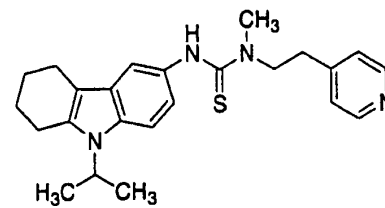
化合物 12-1



化合物 12-2



化合物 12-3

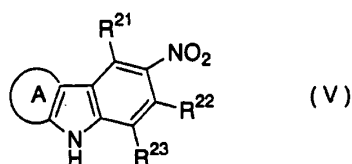


一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができるが、上記化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。

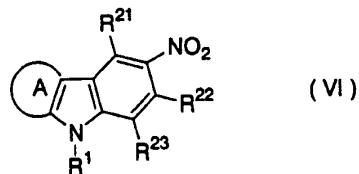
<製造法 1>

L が  $-NR^3-CO-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、又は  $-NR^3-SO_2-$  であり、X が  $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、又は  $-NR^5-SO_2-$  である一般式 (I) の化合物の製造方法

一般式 (V) :



(式中、A、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び  $R^{23}$  は前記と同義である) で表わされる化合物と一般式  $R^1X^1$  (式中、 $R^1$  は前記と同義であり、 $X^1$  は脱離基を示す) で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式 (VI) :

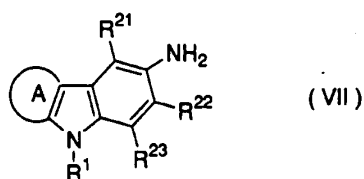


(式中、A、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  は前記と同義である) で示される化合物を製造することができる。

上記反応において用いる  $R^1X^1$  の脱離基  $X^1$  としては、ハロゲン原子、トシル基、又はメシル基が好ましい。反応に用いる有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、例えば、

水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

ついで、一般式(VI)で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式(VII)：



(式中、A、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ は前記と同義である)で表される化合物に変換することができる。還元方法としては種々の一般的な方法を採用できるが、代表的な方法として鉄を用いた還元を挙げることができる。好ましい反応溶媒としては、酢酸を用いることができる。反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは室温～ $70^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

次に、一般式(VII)で表される化合物と一般式： $X^2-M-N(R^5)$  ( $X^3$ ) (式中、 $X^2$ は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCl}$ 、 $-\text{CSCl}$ 、又は $-\text{SO}_2\text{Cl}$ を示し、 $X^3$ はアミノ保護基を示し、M及び $R^5$ は前記と同義である)で示される化合物を縮合し、アミノ保護基を脱保護する。縮合反応には、 $X^2$ が $-\text{COOH}$ の場合には、通常の縮合法、例えばDCC縮合、DCC/HOBt法、WSC法、混合酸無水物法、CDI法、又はDPPA法などが採用できるが、DCC縮合、DCC/HOBt法、又はWSC法が好ましい。また、 $X^2$ が $-\text{COCl}$ 、 $-\text{CSCl}$ 、又は $-\text{SO}_2\text{Cl}$ の場合には、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタンなどの一般の有機溶媒中で炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基存在下で縮合する方法を採用することができる。縮合反応の反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。反応時間は通常10分～

3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

$X^3$ のアミノ保護基としては、種々の保護基が採用できるが(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1981などを参照)、例えばBoc基などが好ましい。脱保護には用いた保護基に応じて適宜の方法を採用できる。例えば、Boc基の場合、塩酸のジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸を用いる方法が好ましい。反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $50^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ~室温である。反応時間は通常10分~3日間であり、好ましくは30分間から3時間である。

$R^3$ が水素原子以外の場合は、一般式(VII)で表される化合物と一般式: $R^3X^1$ ( $R^3$ は前記と同義であり、 $X^1$ は脱離基を示す)で表される化合物とを有機溶媒中でNaOHの存在下に反応させた後、アミノ保護基を脱保護する。この場合には、 $X^3$ で示されるアミノ保護基としてフタルイミド基が好ましいが、この保護基はヒドラジンを用いて脱保護できる。最後に、得られた生成物を一般式: $X^4-Y$ (式中、 $X^4$ は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCl}$ 、 $-\text{CSCl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ を示し、 $Y$ は前記と同義である)で表わされる化合物と縮合することにより一般式(I)で表される化合物を製造することができる。縮合法としては前記の方法を用いることができる。また、対応する無水物を用いてもよい。なお、一般式: $X^2-M-X-Y$ (式中、 $X^2$ 、 $M$ 、 $X$ 、及び $Y$ は前記と同義である)が入手容易な場合は、一般式(VII)の化合物と一般式: $X^2-M-X-Y$ の化合物とを縮合し、一般式(I)の化合物( $L$ が $^3\text{-NR}^3\text{-CO-}$ 、 $^3\text{-NR}^3\text{-CS-}$ 、又は $^3\text{-NR}^3\text{-SO}_2\text{-}$ であり、 $X$ が $^5\text{-NR}^5\text{-CO-}$ 、 $^5\text{-NR}^5\text{-CS-}$ 、又は $^5\text{-NR}^5\text{-SO}_2\text{-}$ である)を得ることができる。また、上記の製造法は、目的とする化合物の適性に従ってその反応順序を変更してもよい。

#### <製造法2>

$L'$ が $^6\text{-NR}^6\text{-CO-}$ 、 $^6\text{-NR}^6\text{-CS-}$ 、又は $^6\text{-NR}^6\text{-SO}_2\text{-}$ であり、 $Q$ がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基(該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)である一般

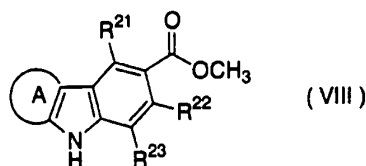
一般式 (IV) で表される化合物の製造方法

一般式 (VII) で表される化合物と一般式:  $X^2-Q$  (式中、 $X^2$  は前記と同義である) の化合物とを製造法 1 と同様な方法により縮合し、一般式 (IV) の化合物を製造することができる。

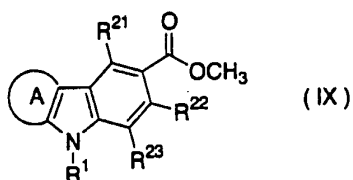
### <製造法 3>

L が  $-CO-NR^3-$ 、X が  $-NR^5-CO-$ 、 $-NR^5-CS-$ 、又は  $-NR^5-SO_2-$  である一般式 (I) で表される化合物の製造方法

一般式 (VIII) :



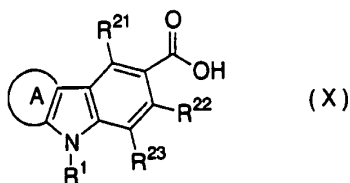
(式中、A、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び  $R^{23}$  は前記と同義である) で表わされる化合物を有機溶媒中で塩基の存在下にて、一般式:  $R^1X^1$  (式中、 $R^1$  は前記と同義であり、 $X^1$  は脱離基を示す) で示される化合物を反応させ、一般式 (IX) :



(式中、A、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び  $R^{23}$  は前記と同義である) で表される化合物を製造することができる。用いる  $R^1X^1$  の脱離基  $X^1$  としては、ハロゲン、トシル基、又はメシル基が好ましい。有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム

ム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。

ついで、通常のアルカリ加水分解により、一般式 (X) :



(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及び R<sup>23</sup> は前記と同義である) で示される化合物に変換することができる。反応には、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどの一般的な有機溶媒と水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、又は炭酸ナトリウムなどの 0.1N~2N の水溶液を用いることができる。反応温度は、通常 -20℃~100℃であり、好ましくは 0℃~室温である。反応時間は通常 10 分~3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

次に一般式 (X) の化合物と一般式 : HR<sup>3</sup>N-M-NR<sup>5</sup>X<sup>3</sup> (式中、X<sup>3</sup>、M、R<sup>3</sup>、及び R<sup>5</sup> は前記と同義である) で示される化合物とを縮合し、アミノ保護基を脱保護する。縮合反応には上記に例示した通常の縮合法を用いることができるが、DCC 縮合又は DCC/HOBt 法が好ましい。縮合反応の反応温度は、通常 -20℃~100℃であり、好ましくは 0℃~室温である。反応時間は通常 10 分~3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。X<sup>3</sup> のアミノ保護基としては種々の保護基が採用できるが、例えば Boc 基などが好ましい。脱保護には用いた保護基に応じて適宜の方法を採用できる。例えば、Boc 基の場合、塩酸のジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸を用いる方法が好ましい。反応温度は、通常 -20℃~50℃であり、好ましくは -20℃~室温である。反応時間は通常 10 分~3 日間であり、好ましくは 30 分間から 3 時間である。

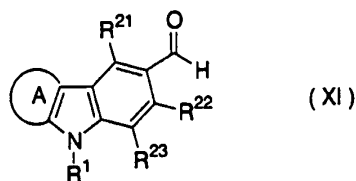
最後に、得られた生成物を一般式 : X<sup>4</sup>-Y (式中、X<sup>4</sup> は -COOH、-COCl、-CSCl、又は -SO<sub>2</sub>Cl を示し、Y は前記と同義である) で表わされる化合物と縮合することにより一般式 (I) の化合物を製造することができる。縮合法としては前記の方法を用



いることができ、対応の無水物を用いてもよい。

上記本製造法に関して、一般式： $R^3HN-M-X-Y$ （式中、 $R^3$ 、 $M$ 、 $X$ 、 $Y$ は前記と同義である）の化合物と縮合し、一般式 (I) の化合物（ $L$ が  $-CO-NR^3-$ であり、 $X$ が  $-NR^3-CO-$ 、 $-NR^3-CS-$ 、又は  $-NR^3-SO_2-$ である）を得ることもできる。縮合反応には、通常の DCC 縮合、DCC/HOBt 法、又は WSC 法を採用することができる。反応温度は、通常  $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$  であり、好ましくは  $0^{\circ}C \sim$  室温である。反応時間は通常 10 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。また、上記製造方法は、目的とする化合物の適性に従って、その反応順序を変更してもよい。

さらに、上記製造方法において、 $A$  がベンゼン環である場合には、一般式 (XI)：



（式中、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、及び  $R^{23}$  は前記と同義である）で表されるアルデヒドを酸化して一般式 (X) で示されるカルボン酸を製造することもできる。酸化方法としては種々の一般的な酸化方法を用いることができるが、アセトン中で過マンガン酸カリウムを用いる方法が好ましい。

#### <製造法 4>

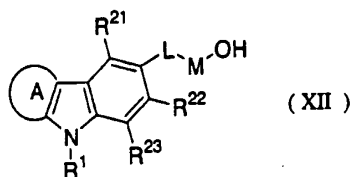
$L'$  が  $-CO-NR^{63}-$  であり、 $Q$  がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、アルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）である一般式 (IV) で表される化合物の製造方法

一般式 (XI) の化合物と一般式： $R^3HN-Q$ （式中、 $R^3$  及び  $Q$  は前記と同義である）の化合物を製造法 3 と同様な方法により縮合し、一般式 (IV) の化合物を製造することができる。

## &lt;製造法 5&gt;

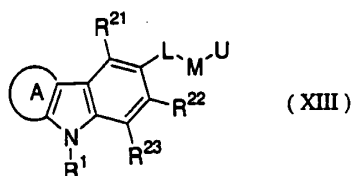
L が-NH-CO-又は-CO-NR<sup>3</sup>-であり、X が-S-、-O-、-NR<sup>4</sup>-、又は単結合である一般式 (I) で表される化合物の製造法

上記、製造法 1 で得られた一般式 (VII) で表される化合物と H<sub>2</sub>CO-M-OH (式中、M は前記と同義である) で示される化合物とを縮合するか、あるいは製造法 3 で得られた一般式 (X) で表される化合物と HR<sup>3</sup>N-M-OH (式中、M は前記と同義である) で表される化合物とを縮合し、一般式 (XII) :



(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、及びMは前記と同義である) で表される化合物を合成する。縮合反応には、通常の DCC 縮合、DCC/HOBt 法、又は WSC 法を採用することができる。反応温度は、通常-20℃~100℃であり、好ましくは 0℃~室温である。反応時間は通常 10 分~3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

次に、一般式 (XII) で表される化合物を、一般式 (XIII) :



(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、及びMは前記と同義であり、Uは脱離基を示す) で表される化合物に変換する。Uで示される脱離基としては、トシル基、メシル基、又はハロゲン原子などが好ましい。Uがトシル基である場合には通常のトシル化の反応条件が採用できるが、ピリジン中で塩化トシルと反応する方法が好ましい。反応温度は、通常-20℃~100℃であり、好ましくは 0℃~室温である。反応時間は通常 10 分~3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。また、Uがハロゲン原子の場合には、通常のハロゲン化の条件を採用することができる。

例えば、Uが臭素原子の場合には、ジクロロメタン中で室温下に四臭化炭素とホスフィンを用いる方法が好ましい。

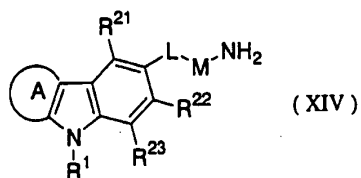
一般式 (XIII) で表される化合物と  $H-X-Y$  で表される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させることによって、一般式 (I) の化合物 (L が  $-NH-CO-$  又は  $-CO-NR^3-$  であり、X が  $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、又は単結合である) を得ることができる。この時、反応温度は、通常  $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$  であり、好ましくは  $0^{\circ}C \sim$  室温である。反応時間は通常 10 分  $\sim$  3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。好ましい有機溶媒としてはアセトニトリルを用いることができ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン又は炭酸カリウムなどを挙げるができる。

なお、一般式:  $X^2-M-X-Y$  (式中、 $X^2$ 、M、X、及びYは前記と同義である) が入手容易な場合には、一般式 (VII) の化合物と一般式:  $X^2-M-X-Y$  の化合物とを縮合し、一般式 (I) の化合物 (L が  $-NH-CO-$  であり、X が  $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、又は単結合である) を得ることができる。また、上記製造法に関して、一般式:  $R^3HN-M-X-Y$  (式中、 $R^3$ 、M、X、及びYは前記と同義である) の化合物と縮合し、一般式 (I) の化合物 (L が  $-NH-CO-$  又は  $-CO-NR^3-$  であり、X が  $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、又は単結合である) を得ることもできる。さらに、上記の製造法は、目的とする化合物の適性に従って、その反応順序を変更してもよい。

#### <製造法 6>

X が  $-NR^4-$  であり、Y がジアルキルホスホリル基である一般式 (I) で表される化合物の製造法

上記の製造法 1 又は製造法 3 で得られる一般式 (XIV) :



で表される化合物と  $Cl-Y$  (Y はジアルキルホスホリル基を示す) とを反応することにより、X が  $-NR^4-$  であり、Y がジアルキルホスホリル基である一般式 (I) で表

される化合物を製造することができる。

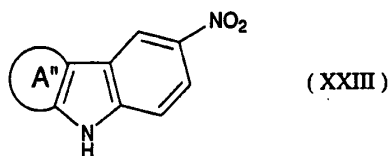
反応は、有機溶媒中で塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ～  $100^{\circ}\text{C}$  であり、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ～ 室温である。反応時間は通常 10 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。好ましい有機溶媒としてはアセトニトリルを用いることができ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン又は炭酸カリウムなどを挙げることができる。なお、一般式 (XIV) で表される化合物は、一般式 (XII) で表される化合物をトシル化した後に、アジドに変換し、加水素分解することによっても合成することができる。

製造法 1～6 において、A で示される炭化水素環基上の置換基、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、及び  $\text{R}^{23}$  などを、必要に応じてあらかじめ適当な保護基で保護し、最終工程又は中間工程において適当な方法により脱保護してもよい。

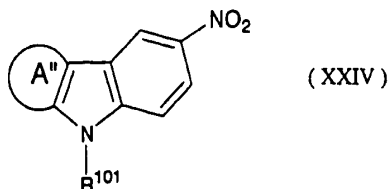
一般式 (I) に包含される一般式 (XXI) で表される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができるが、上記化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。

#### <製造法 7>

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の記載等の方法で調製することができる一般式 (XXIII) :



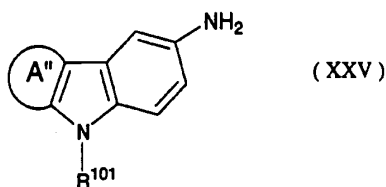
(式中、 $\text{A}''$  は前記と同義である) で表わされる化合物と一般式 :  $\text{R}^{101}-\text{X}^1$  (式中、 $\text{R}^{101}$  は前記と同義であり、 $\text{X}^1$  は脱離基を示す) で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式 (XXIV) :



(式中、A''及びR<sup>101</sup>は前記と同義である)で示される化合物を製造することができる。

上記反応において用いるR<sup>101</sup>-X<sup>1</sup>の脱離基X<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子、トシル基、又はメシル基が好ましい。反応に用いる有機溶媒の種類は反応において不活性であれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどの一般的な有機溶媒を用いることができる。用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどの一般的な塩基を挙げることができる。反応温度は、通常-20℃～100℃であり、好ましくは0℃～室温である。反応時間は通常1分～3日間であり、好ましくは1時間から1日間である。

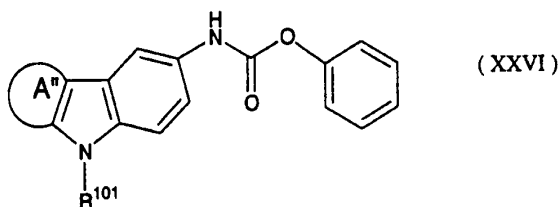
ついで、一般式(XXIV)で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式(XXV)：



(式中、A''及びR<sup>101</sup>は前記と同義である)で表される化合物に変換することができる。還元方法としては種々の一般的な方法を採用できるが、代表的な方法として鉄を用いた還元を挙げることができる。好ましい反応溶媒としては、酢酸、イソプロピルアルコールを用いることができ、イソプロピルアルコールを用いる場合には塩化アンモニウムの存在化にて反応を行うことができる。反応温度は、通

常 0℃～100℃であり、好ましくは室温～70℃である。反応時間は通常 1 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

次に、一般式 (XXV) で表される化合物とクロロギ酸フェニルを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式 (XXVI) :

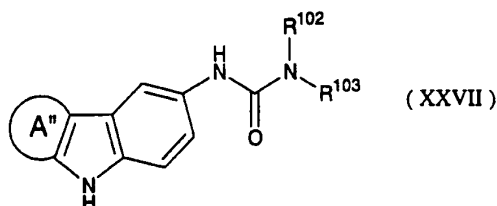


(式中、A<sup>n</sup>及び R<sup>101</sup>は前記と同義である)で示される化合物を製造することができる。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、アセトニトリル等の一般の有機溶媒中で、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基存在下で縮合を行うことができる。縮合反応の反応温度は、通常 -20℃～100℃であり、好ましくは -20℃～室温である。反応時間は通常 10 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

上記で得られた一般式 (XXVI) の化合物と一般式 : HN(R<sup>102</sup>)(R<sup>103</sup>) (式中、R<sup>102</sup>及び R<sup>103</sup>は前記と同義である)で示される化合物を有機溶媒存在下又は非存在下で、及び塩基存在下又は非存在下で反応して本発明の一般式 (XXI) で示される化合物を得ることができる。有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、アセトニトリルなどの一般の有機溶媒、あるいはその混合溶媒を用いることができ、塩基としては、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの一般の塩基を用いることができる。縮合反応の反応温度は、通常 0℃～200℃であり、好ましくは室温～120℃である。反応時間は通常 10 分～3 日間であり、好ましくは 1 時間から 1 日間である。

また、上記製造法により得られた一般式 (XXV) で示される化合物と一般式 : (R<sup>102</sup>)(R<sup>103</sup>)N-CO-X<sup>1</sup> (式中、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup>、X<sup>1</sup>は前記と同義である)の化合物を縮合し、

一般式 (XXI) の化合物を得ることもできる。さらに、一般式 (XXIII) で示される化合物を還元してアミノ体に変換した後、一般式：(R<sup>102</sup>) (R<sup>103</sup>) N-CO-X<sup>1</sup> (式中、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup>、X<sup>1</sup> は前記と同義である) の化合物を縮合して一般式 (XXVII)：



で示される化合物 (式中、R<sup>102</sup>、R<sup>103</sup>、X<sup>1</sup> は前記と同義である) に導き、最終工程にて一般式：R<sup>101</sup>-X<sup>1</sup> (式中、R<sup>101</sup> は前記と同義であり、X<sup>1</sup> は脱離基を示す) で示される化合物とを有機溶媒中で塩基存在下に反応させて、一般式 (XXI) で示される化合物を製造することもできる。

代表的な化合物の製造方法が、本明細書の実施例に具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な製造方法及び実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は上記一般式 (I) 及び一般式 (IV) に包含される化合物をいずれも製造することができる。なお、上記の反応を行うにあたり、反応性官能基を適宜保護することにより反応収率を高めることができる場合がある。保護基は反応性官能基の種類に応じて適宜選択可能であるが、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1981 などを参照することにより選択が容易になる。

一般式 (I) で表される本発明の化合物及び一般式 (IV) で表される化合物は、NPY の Y 型受容体に親和性を有しており、特に Y5 受容体に対して選択的親和性を有するという特徴がある。従って、一般式 (I) で表される本発明の化合物及び一般式 (IV) で表される化合物は、NPY の作用発現を調節する作用を有しており、NPY が関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管痙攣などの循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、例えば肥満症、

糖尿病、高脂血症、ホルモン異常などの代謝性疾患又は癌患者などの食欲不振や緑内障などの予防又は治療に有用である。特に Y5 受容体は摂食のコントロールに最も関与していることから、上記化合物は、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節作用を有するほか、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、ホルモン異常などの代謝性疾患などの予防及び／又は治療に有用である。

本発明により提供される医薬は、一般式 (I) で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質、又は一般式 (IV) で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物又はそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含有することを特徴としている。本発明の医薬は経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与としては、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、及び静脈内などの投与経路を挙げることができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、1 又は 2 以上の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、チュアブル剤、又は懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、又は貼付剤などを挙げることができる。注射剤や点滴剤などの液体製剤を、例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解又は懸濁させて用いてもよい。

製剤用添加物は医薬組成物の形態に応じて適宜選択可能であり、その種類は特に限定されないが、例えば、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、光沢化剤、コーティング剤、着香剤・香料、湿潤剤、湿潤調節剤、充填剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、pH 調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増



強剤、粘稠剤、粘稠化剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、噴射剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤、流動化剤などを挙げることができ、これらを2種以上組み合わせて用いてもよい。これらの製剤用添加物の具体例は、例えば、医薬品添加物事典（日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社発行）に説明されているので、当業者は医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択し、当業界で汎用の方法に従って所望の形態の医薬組成物を製造することができる。一般的には、上記の医薬組成物は有効成分である上記の物質を1.0～100% (W/W)、好ましくは1.0～60% (W/W) となるように調製することができる。

より具体的には、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタルワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリイソベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリンなどの製剤用添加物を用いることができるが、これらに限定されることはない。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されないが、治療又は予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて、適宜の投与量及び投与回数を決定することができる。経口投与の場合には、成人1日あたり有効成分量として0.1～100 mg/kg となるように、一日あたり一回又は数回投与することができ、非経口投与の場合は、0.001～10 mg/kg を一日あたり一回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

## 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に具体的に示した化合物の化合物番号と対応している。

## 実施例 1 : 化合物 1-1 の合成

2.00 g の 5-アミノ-n-吉草酸を 25 mL の 1N-水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、3.87 g の 1-ナフタレンスルホニルクロリドを加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 4N-塩酸で酸性とした後、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、減圧下にて濃縮した。次に、上記で得られたスルホンアミド (0.73 g)、0.50 g の 3-アミノ-9-エチルカルバゾールを 5.0 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、0.45 g の WSC (塩酸塩) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、0.4N-塩酸、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。得られた残留物をクロロホルムで洗浄し、ろ過して 0.83 g の化合物 1-1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.30 (t, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.16 (dd, 1H, ), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.36 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例 1 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 1 と同様にして、実施例 2 ~ 実施例 7 の化合物を合成した。

## 実施例 2 : 化合物 1-2

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.2-1.6 (m, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.39

(s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 3 : 化合物 1 - 3

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.0-1.4 (m, 8H), 1.30 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.77 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.84 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 541 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 4 : 化合物 1 - 4

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 472 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 5 : 化合物 1 - 5

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.4-7.8 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 6 : 化合物 1 - 6

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (t, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.4-7.9 (m, 8H), 8.0-8.2 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 7 : 化合物 1 - 7

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 6.44 (bs, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (dd, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.96 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 515 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 8 : 化合物 1 - 8 の合成

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー誌 (J. Med. Chem. 第 35 巻、272 頁 (1993 年) 記載の方法により調製した N-Boc-6-アミノカプロン酸 (7.58 g)、7.58 g の 3-アミノ-9-エチルカルバゾールを 75 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、10.4 g の WSC 塩酸塩を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、10.3 g の 3-(N-Boc-6-アミノカプロイル) アミノ-9-エチルカルバゾールを得た。

得られた 3-(N-Boc-6-アミノカプロイル) アミノ-9-エチルカルバゾール (6.01 g) を 60 mL のジオキサンに溶解し、60 mL の 4N 塩酸のジオキサン液を加え、氷冷下で 30 分間、続いて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、得られた残留物をエーテルで洗った後、水に溶解した。溶液を 1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して 0.44 g の 6-アミノカプロイルアミノ-9-エチルカルバゾールを得た。

得られた 6-アミノカプロイルアミノ-9-エチルカルバゾール (530 mg) を 18 mL のアセトニトリルに溶解し、494 mg の炭酸水素ナトリウム、255 mg のニコチン酸クロリドを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

溶媒を減圧下で留去した後に残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶離液：クロロホルム／メタノール＝9/6/4）、236 mg の化合物 1-8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 6H), 1.31 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.22-7.46 (m, 3H), 7.60 (brs, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.01 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 428  $\text{M}^+$

#### 実施例 9：化合物 1-9 の合成

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法により調製した 6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール (5.04 g) を 50 mL のアセトンに溶解し、2.25 g の水酸化カリウム、8.45 g のよう化イソプロピルを加え、50℃に加温して 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈澱を集め、2.60 g の N-イソプロピル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを得た。得られた N-イソプロピル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール (2.60 g) を 100 mL の酢酸に溶解し、2.75 g の鉄粉を加え、50℃に加温して 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加え希釈した。反応液を 1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶離液：ジクロロメタン／酢酸エチル＝7/3）、1.35 g の N-イソプロピル-6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

次に、5.43 g の 6-アミノカプロン酸メチルエステル塩酸塩、6.78 g の 1-ナフトレンスルホンクロリド、3.03 g のトリエチルアミンを 50 mL のジクロロメタンに溶解し、12 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（溶離液：ヘキ

サン/酢酸エチル=7/3)、5.50 g の 6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸メチルエステルを得た。得られた 6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸メチルエステル (3.35 g) をメタノールに溶解し、20 mL の 1N-水酸化ナトリウム液を加えて3時間攪拌した。次に、メタノールを減圧下で留去した後、1N-塩酸で酸性として酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、3.02 g の 6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸を得た。

上記で得られた N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (228 mg)、上記で得られた 6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノカプロン酸 (321 mg)、DCC (226 mg)、HOBt (153 mg) を 3 mL の DMF に溶解し、室温で12時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に 10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=7/3)、250 mg の化合物 1-9 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1-1.6 (m, 6H), 1.52 (d, 6H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.54-2.76 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 4.52 (sep., 1H), 5.33 (t, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.90 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 532 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 10 : 化合物 1-10 の合成

50 g の N-エチルカルバゾール-3-カルボキサルデヒドを 1 L のアセトンに溶解し、氷冷下にて過マンガン酸カリウム 70.6 g を加えて3時間攪拌した後、100 mL のメタノールを加え、ろ過した。ろ液を減圧下で留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。次に、濃塩酸を加えて液を酸性とし、析出した沈澱を集め、33 g の N-エチルカルバゾール-3-カルボン酸を得た。

得られた N-エチルカルバゾール-3-カルボン酸 (4.78 g) とジャーナル・オブ・

メディシナル・ケミストリ誌、第40巻、2643頁(1997年)記載の方法により調製した $\omega$ -N-Boc-アミノペンチルアミン(4.04 g)、DCC(4.32 g)、HOBT(3.06 g)を50 mLのDMFに溶解し、室温で6時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物を100 mLのジオキサンに溶解し、100 mLの4N-塩酸のジオキサン溶液を加え、室温で30分間撹拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した沈澱を集め、4.02 gのN-エチル-3-( $\omega$ -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾールを得た。

得られたN-エチル-3-( $\omega$ -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾール(198 mg)と炭酸カリウム(310 mg)を2 mLのDMFに溶解し、メタンスルホンクロリド(45 mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、酢酸エチルとヘキサンの混合液から再結晶を行い、85 mgの化合物化合物1-10を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.3-1.9 (m, 6H), 1.50 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 4.50 (t, 1H), 6.34 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 401  $\text{M}^+$

実施例10で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例10と同様にして、実施例11～実施例24の化合物を合成した。

実施例11 : 化合物1-11

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.04 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.4-1.9 (m, 10H), 1.44 (t, 3H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.48 (brs,

1H), 6.44 (brs, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 430 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 2 : 化合物 1 - 1 2

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87 (t, 3H), 1.4-1.7 (m, 15H), 1.44 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 6.4 (brs, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 3 : 化合物 1 - 1 3

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.3-1.9 (m, 6H), 1.36 (d, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.1-3.24 (m, 3H), 3.52 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 6.50 (br, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.92 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 430 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 4 : 化合物 1 - 1 4

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.3-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.06 (br, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.9 (br, 1H), 6.35 (br, 1H), 7.2-7.7 (m, 6H), 7.8-8.0 (m, 5H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 5 : 化合物 1 - 1 5

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.9 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.8-8.0 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 464 (M+H)<sup>+</sup>



## 实施例 16 : 化合物 1-16

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.4-1.8 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 6.3 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.2-7.7 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 515 (M+H) $^+$

## 实施例 17 : 化合物 1-17

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.2-1.5 (m, 6H), 1.38 (t, 3H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 3.33 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.34 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.1-7.5 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (d), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 557 (M+H) $^+$

## 实施例 18 : 化合物 1-18

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.11 (d, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.34 (sep., 1H), 3.29 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.39 (q, 3H), 5.65 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 394 (M+H) $^+$

## 实施例 19 : 化合物 1-19

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.0-1.8 (m, 16H), 1.40 (t, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.64 (t, 1H), 6.48 (t, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 434 (M+H) $^+$

## 実施例 20 : 化合物 1-20

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.4-2.0 (m, 21H), 1.45 (t, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 21 : 化合物 1-21

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.4-1.9 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 6.40 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 428 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 22 : 化合物 1-22

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.41 (t, 3H), 1.5-1.9 (m, 6H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.30 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.1-7.6 (m, 8H), 7.80-7.90 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 478 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 23 : 化合物 1-23

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.43 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.60 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (dd), 7.86 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.16 (ddd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.10 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 429 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 24 : 化合物 1-24

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.50-1.70 (m, 4H),

2.74 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.90 (br, 1H), 6.78 (br, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 431 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 25 : 化合物 1-25 の合成

上記、実施例 10 の方法で得られた N-エチル-3-( $\omega$ -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾール (162 mg) とインドール-5-カルボン酸 (95 mg)、DCC (103 mg)、HOBt (77 mg) を 3 mL の DMF に溶解し、室温で 24 時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液に 10%クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。次に、有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 7/3)、250 mg の化合物 1-25 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.43 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.58 (q, 2H), 6.37 (br, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.54 (br, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.42 (br, 1H), 8.58 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 467 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 25 で用いた原料を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 25 と同様にして、実施例 26 の化合物を合成した。

#### 実施例 26 : 化合物 1-26

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.41 (t, 3H), 1.46-1.82 (m, 6H), 3.40-3.52 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 7.22 (ddd, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 469 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 27 : 化合物 1-27 の合成

氷冷下において、5.29 g のアミノエチルチオエチルアミンに 1.00 g の 1-ナフトレンスルホニルクロリドを溶解したアセトニトリル液 120 mL を滴下し、室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で留去した後、残留物に 500 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、1.50 g の 1-ナフトレンスルホニルアミノエチルチオエチルアミンを得た。

得られた 1-ナフトレンスルホニルアミノエチルチオエチルアミン (600 mg)、実施例 10 記載の方法で得られた N-エチルカルバゾール-3-カルボン酸 (459 mg)、WSC 塩酸塩 (560 mg)、トリエチルアミン (0.30 mL) を 3 mL の DMF に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 7/3)、600 mg の化合物 1-27 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.40 (t, 3H), 2.50-2.65 (m, 4H), 3.11 (q, 2H), 3.51 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.74 (t, 1H), 7.20-7.64 (m, 7H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 532 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 27 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 27 と同様にして、実施例 28 ~ 実施例 34 の化合物を合成した。

## 実施例 28 : 化合物 1-28

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.42 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.54 (q, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.54 (t, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.20-7.60 (m, 7H),

7.86-7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.56 (d, 1H),  
8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 516 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 29 : 化合物 1 - 29

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.35 (t, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H),  
3.55-3.65 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (d, 1H),  
7.40-7.56 (m, 6H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (d,  
1H), 8.22 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 515 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 30 : 化合物 1 - 30

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39 (t, 3H), 2.41 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.99 (t,  
2H), 3.49 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.32-7.50 (m,  
6H), 7.86 (dd, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60-  
8.68 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 529 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 31 : 化合物 1 - 31

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 3.34  
(m, 2H), 4.28 (q, 2H), 5.71 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.27 (d,  
1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.24  
(d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 32 : 化合物 1 - 32

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38

(m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.04 (t, 1H), 6.31 (bs, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.91 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 514 (M+H)<sup>+</sup>

### 実施例 33 : 化合物 1-33

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.1-1.5 (m, 8H), 1.32 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.80 (m, 5H), 7.90-8.40 (m, 2H), 8.06-8.18 (m, 2H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.60-8.72 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)<sup>+</sup>

### 実施例 34 : 化合物 1-34

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (d, 3H), 1.24-1.58 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 4.28 (sep. 1H), 4.42 (q, 2H), 5.02 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.910-7.96 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H)<sup>+</sup>

### 実施例 35 : 化合物 1-35 の合成

6.04 g の trans-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸を 1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、8.71 g の 1-ナフタレンスルホニルクロリドを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 4N 塩酸で酸性とし、水で希釈した後、析出してきた固体を水で洗浄した。この固体を濾取して 10.1 g のスルホンアミドを得た。得られたスルホンアミド (2.57 g) を 20 mL のトルエンに溶解し、1.6 mL のジフェニルホスホリルアジド、1.0 mL のトリエチルアミンを加え、70℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノー

ル/クロロホルム=1/50)で精製し、1.09 gのイソシアナートを得た。

得られたイソシアナートを40 mLのトルエンに溶解し、1.5 mLの濃塩酸を滴下して、120-130℃で2時間加熱還流した。析出してきた白色固体を水で洗い乾燥した後、15 mLのジメチルホルムアミドに溶解し、0.76 gの(9-エチルカルバゾール)-3-カルボン酸と0.61 gのWSC塩酸塩を加えて室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、0.1N水酸化ナトリウム水溶液で、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、0.31 gの化合物1-35を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.8-1.0 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.6-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 5.48 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 7.1-7.7 (m, 8H), 7.8-8.3 (m, 5H), 8.69 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 540 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例36：化合物1-36の合成

氷冷下において、7.91 gの1,5-ジアミノペンタンに1.75 gの1-ナフタレンスルホニルクロリドを溶解したアセトニトリル液240 mLを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で留去した後、残留物に500 mLの水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、1.90 gの5-(1-ナフタレンスルホニル)アミノペンチルアミンを得た。

#### (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸の合成

次に、150 mgの水素化カリウムに窒素気流下において10 mLのテトラヒドロフランを加え、240 mgのギ酸メチル、及びヘテロサイクルズ誌(Heterocycles)、45巻、585頁(1997年)に記載の方法により得られた9-エチル-テトラヒドロカルバゾール-4-オン(850 mg)を加え、5時間、還流させた。反応液に水を加えて酢酸エチルで洗浄し、塩酸で中和した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した後、残留物を 3 mL のトルエンに溶解し、910 mg の DDQ を加えて室温で 10 分間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製し、518 mg の (9-エチル-4-ヒドロキシカルバゾール)-3-アルデヒドを得た。

得られた (9-エチル-4-ヒドロキシカルバゾール)-3-アルデヒド (500 mg) を 5 mL のアセトンに溶解し、870 mg の炭酸カリウム、260 mg のヨウ化メチルを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して 501 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-アルデヒドを得た。

得られた (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-アルデヒド (502 mg) を 1 mL のアセトンに溶解し、600 mg の過マンガン酸カリウムを加えて 2 時間 30 分間攪拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧下で留去した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。水溶液を酢酸エチルで洗浄した後に塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残留物を酢酸エチルから再結晶して 348 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸を得た。

得られた 5-(1-ナフタレンスルホニル) アミノペンチルアミン 378 mg と 348 mg の (9-エチル-4-メトキシカルバゾール)-3-カルボン酸を 3 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、247 mg の WSC 塩酸塩を加えて室温で 3 時間攪拌した。次に、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下にて濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）で精製し、96 mg の化合物 1-36 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.6 (m, 6H), 1.44 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.24 (bs, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.9-8.3 (m, 6H), 8.67 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 544 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$



## 実施例 37 : 化合物 1-37

300 mL の水に 11.3 g の 3-ヒドロキシ-4-カルボキシフェニルヒドラジン、21 g の酢酸ナトリウムと 67.7 mL のシクロヘキサノンを加えて、100℃で30分間加熱した。反応液中の固体をろ取し、水、及びヘキサンで洗浄して 11.8 g のヒドラゾンを得た。そして、得られたヒドラゾン (11.8 g) に 200 mL のトリフルオロ酢酸を加えた。反応液を8時間還流させた後、水に反応液を投じ、析出した固体をろ取して5-ヒドロキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸と7-ヒドロキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸の1:1混合物 (7.82 g) を得た。

次に、得られた混合物 (2.05 g) を 60 mL のアセトンに溶解し、3.0 g の水酸化カリウム、7 mL のヨウ化メチルを加え、4時間、還流させた。反応液を減圧下で留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=12/85~25/75) により精製し、1.27 g の5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルと0.77 g の7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを得た。得られた7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルをアルカリ加水分解によりカルボン酸に変換した。得られた7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を用いて、後は実施例36と同様な方法により化合物1-37を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.5 (m, 12H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 561  $\text{M}^+$

## 実施例 38 : 化合物 1-38

実施例 37 で得られた 7-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を 8 mL のトルエンに溶解し、2.14 g のクロラニルを加え、2 時間 30 分、還流させた。反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、336 mg の 9-エチル-5-エトキシカルバゾール-6-カルボン酸を得た。得られた 9-エチル-5-エトキシカルバゾール-6-カルボン酸を用いて、後は実施例 36 と同様な方法により化合物 1-38 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 12H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 4H), 4.86 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 558 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 39 : 化合物 1-39

実施例 37 で得られた 5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを用いて、後は実施例 37 と同様な方法により化合物 1-39 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.37 (q, 2H), 5.07 (bs, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.3-7.7 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.02-8.16 (m, 3H), 8.25 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 558 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 40 : 化合物 1-40

実施例 37 で得られた 5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸エチルエステルを用いて、後は実施例 37 と同様な方法により 5-エトキシテトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を合成し、続いて実施例 38 と同様な方法により化合物 1-40 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.5 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.8-2.0

(m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.06 (bs, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-8.1 (m, 4H), 8.25 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 562 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 41 : 化合物 1-41

実施例 36 の方法で得られた化合物 1-36 (63 mg) を 2 mL のジクロロメタンに溶解し、-78℃に冷却した。この溶液に 1.2 mL の 1.0M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液を滴下し、30 分間攪拌した。次に、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出して、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下にて濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) で精製し、30 mg の化合物 1-41 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.6 (m, 6H), 1.43 (t, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.2-7.7 (m, 8H), 7.91 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 530 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 41 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 41 と同様にして、実施例 42 ~ 実施例 44 の化合物を合成した。

#### 実施例 42 : 化合物 1-42

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.79 (bs, 1H), 6.55 (bs, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.1-7.7 (m, 6H), 7.9-8.1 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 530 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 4 3 : 化合物 1 - 4 3

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.7 (m, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.89 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 534 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 4 4 : 化合物 1 - 4 4

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.7 (m, 9H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.75 (br, 1H), 6.10 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 534 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 : 化合物 1 - 4 5 の合成

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、809頁(1926)の方法により調製した 1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステル(460 mg)を2.5 mLのDMFに溶解し、0.3 mLのよう化エチル、120 mgの水素化ナトリウムを加え、窒素気流下にて50℃に室温で2時間撹拌した。続いて、反応液に水を加えた後に2N-塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:ジクロロメタン)、490 mgのN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステルを得た。

次に、480 mgのN-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸メチルエステルを5 mLのメタノールに溶解し、4 mLのN-水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で2時間撹拌した。続いて、反応液を冷却後、塩酸で中和して析出

した沈澱を集め、400 mg の N-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸を得た。得られた N-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸 (73 mg)、実施例 36 で得られた 6-(1-ナフタレンスルホニル) アミノペンチルアミン (100 mg)、WSC (68 mg) を 2 mL の DMF に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。次に、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:クロロホルム/酢酸エチル=95/5)、50 mg の化合物 1-45 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.5 (m, 6H), 1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.88 (t, 1H), 6.11 (t, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 518 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 45 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 45 と同様にして、実施例 46 ~ 実施例 53 の化合物を合成した。

#### 実施例 46 : 化合物 1-46

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.34 (tt, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.90 (t, 1H), 6.25 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.48-7.66 (m, 4H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.06 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 499 M<sup>+</sup>

#### 実施例 47 : 化合物 1-47

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.34 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.70 (d, 6H), 2.92 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.01 (sep., 1H), 6.26 (t, 1H),

7.20-7.35 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)  
FAB-MS (m/e) 528 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 48 : 化合物 1-48

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (t, 3H), 1.2-1.6 (m, 8H), 1.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.24 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H)  
FAB-MS (m/e) 542 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 49 : 化合物 1-49

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.38 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.45-7.70 (m, 6H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.69 (dd, 1H)  
FAB-MS (m/e) 544 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 50 : 化合物 1-50

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.18 (sep. 1H), 3.28 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.62 (t, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.20 (t, 3H), 4.58 (brs, 1H), 6.58 (brs, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 465 M<sup>+</sup>

実施例 51 : 化合物 1-51

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (t, 3H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H),

2.94 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 4.09 (q, 2H), 4.91 (brs, 1H), 6.56 (brs, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 407 M<sup>+</sup>

実施例 5 2 : 化合物 1 - 5 2

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.16 (sep. 1H), 3.33 (m, 2H), 3.63 (t, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.58 (t, 1H), 6.64 (brs, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 435 M<sup>+</sup>

実施例 5 3 : 化合物 1 - 5 3

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 8H), 4.20 (t, 2H), 4.92 (brs, 1H), 6.59 (brs, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 437 M<sup>+</sup>

実施例 5 4 : 3-(1-ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾールの合成

450 mg のカルバゾール-3-カルボン酸メチルエステルを 7 mL のメタノールに溶解し、2.5 mL の 2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、60℃で3時間攪拌した。続いて、反応液を冷却後、塩酸で中和して析出した沈澱を集め、410 mg のカルバゾール-3-カルボン酸を得た。得られたカルバゾール-3-カルボン酸 (205 mg)、実施例で得られた 6-(1-ナフタレンスルホニル)アミノペンチルアミン (292 mg)、WSC (192 mg) を 5 mL の DMF に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。次に、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液:クロロホルム/メタノール=95/5)、123 mg の化合物 3-(1-

ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.16-1.30 (m, 2H), 1.3-1.48 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 8.21 (dd, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 11.54 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 486 (M+H) $^+$

#### 実施例 5 5 : 化合物 1-5 4 の合成

実施例 5 4 の方法で得た 3-(1-ナフチルスルホニルアミノペンチルアミノカルボニル)カルバゾール (70 mg) 0.3 mL のジメチルアセトアミドと 1.0 mL のアセトニトリルの混合液に溶解し、0.030 mL のトリエチルアミン、0.010 mL の塩化アセチルを加え、窒素気流下にて室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル = 9/1)、56 mg の化合物 1-5 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13-1.30 (m, 2H), 1.3-1.48 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.44-7.70 (m, 6H), 7.72 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H) $^+$

#### 実施例 5 6 : 化合物 1-5 5 の合成

実施例 3 2 の方法で得られた化合物 1-3 2 (256 mg) を 2 mL の DMF に溶解し、112 mg のよう化メチル、690 mg の炭酸カリウムを加え、60℃で 3 時間攪拌した。反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液: ジクロ



ロメタン／酢酸エチル＝9／1)、169 mg の化合物 1-55 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32-1.54 (m, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.58-1.70 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.13-8.24 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.74 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 528 (M+H) $^+$

#### 実施例 57 : 化合物 1-56 の合成

実施例 10 の方法で得られた N-エチル-3-( $\omega$ -アミノペンチルアミノカルボニル)-カルバゾール (162 mg) と無水フタル酸 (74 mg) を 3 mL のクロロホルムに溶解し、還流条件下で 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、減圧下で 100 $^{\circ}\text{C}$  に 5 時間放置した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液 : ジクロロメタン／酢酸エチル＝8／2)、20 mg の化合物 1-56 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4-1.55 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.60-1.80 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.44 (t, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.45 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.76 (dd, 2H), 7.91 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 454 (M+H) $^+$

実施例 45 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 45 と同様にして、実施例 58～実施例 64 の化合物を合成した。

#### 実施例 58 : 化合物 1-57

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 - 1.50 (t+m, 5H), 1.55 - 1.70 (m, 4H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 3.47 - 3.68 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 - 7.55 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.21 (d,

1H), 8.57 - 8.63 (m, 1H), 8.75 - 8.78 (m, 1H), 9.08 - 9.14 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 465 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 59 : 化合物 1 - 58

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85 - 2.05 (m, 4H), 2.68 - 2.78 (m, 4H), 3.21 (q, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.53 - 3.67 (m, 8H), 4.18 (t, 2H), 5.80 (br, 1H), 6.67 (br, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.65 - 8.80 (m, 1H), 9.00 - 9.20 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 501 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 60 : 化合物 1 - 59

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.18 (br, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.28 (br, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 450 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 61 : 化合物 1 - 60

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.40-3.55 (m, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.34 (br, 1H), 6.34 (br, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 494 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 62 : 化合物 1 - 61

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (d, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.59 (br, 1H), 6.41 (br, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H),

7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 463 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 63 : 化合物 1-62

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.8-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 8H), 4.18 (t, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 492 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 64 : 化合物 1-63

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.8-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 10H), 4.21 (t, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 455 M<sup>+</sup>

実施例 65 : 化合物 2-1 の合成

9-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-6-カルボン酸 2.30 g と 2-(2-アミノエトキシ)エタノール 1.00 g をジメチルホルムアミド 30 mL に溶解し、ここにWSC (塩酸塩) 1.81 g を加え室温で1.5時間攪拌後、水を入れ反応を停止した。有機層を酢酸エチルで抽出して、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、減圧濃縮して得られたものをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン = 5/95) で精製しアルコール 1.86 g を得た。

次にこのアルコール 1.55 g をピリジン 10 mL に溶解し、トルエンスルホニルクロリド 1.07 g を加え室温で3時間攪拌した。水で反応を停止し有機層を酢酸エチルで抽出して、1N 塩酸で1回、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、減圧濃縮してトシラート 1.79 g を得た。トシラート 91 mg と 3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール 19mg をアセトニトリル 3 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.034 mL を加え

90～100 度で 9 時間加熱した。水で反応停止後、有機層を酢酸エチルで抽出しプレパラティブ TLC (酢酸エチルのみ) で精製し化合物 2-1 (18 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (b, 4H), 3.28 (t, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 6.90 (b, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.04 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 414 (M+1)

実施例 6 5 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 6 5 と同様にして、実施例 6 6～実施例 6 7 の化合物を合成した。

#### 実施例 6 6 : 化合物 2-2

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (t, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 397 (M+1)

#### 実施例 6 7 : 化合物 2-3

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.12 (t, 2H), 3.70 (m, 6H), 4.07 (q, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 (M)

#### 実施例 6 8 : 化合物 2-4 及び化合物 2-5 の合成

実施例 6 5 において 3-メルカプト-1,2,4-トリアゾールの代わりに 5-アミノ-1H-テトラゾールを用いることにより、同様にして化合物 2-4 と化合物 2-5 を得た。化合物 2-4 と化合物 2-5 はプレパラティブ TLC (酢酸エチル) で分

離精製した。

化合物 2-4

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.31 (t, 2H), 5.22 (bs, 1H), 6.56 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 398 (M+1)

化合物 2-5

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.0-4.2 (m, 4H), 4.61 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 398 (M+1)

実施例 69 : 化合物 2-6 の合成

実施例 65 で得られたトシラート 1.27 g をジメチルホルムアミド 8 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 0.51 g を加えて約 100℃ の油浴で 1.5 時間反応させた。反応混合物に水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、減圧濃縮してアジドを得た。このアジド体をエタノール 15 mL に溶解し 10% パラジウム活性炭 150 mg を加えて反応容器を水素置換し (常圧)、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン = 15 / 85) で精製してアミン 0.56 g を得た。

このアミン 140 mg をアセトニトリル 5 mL に溶解し、炭酸カリウム 117 mg、クロロリン酸ジエチル 0.08 mL を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後に減圧濃縮し、得られた残渣をプレパラティブ TLC (メタノール/クロロホルム = 1 / 9) で精製して化合物 2-6 (79 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.4 (m, 9H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.70 (m, 4H),

3.0-3.2 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.68 (b, 4H), 4.0-4.2 (m, 6H), 6.65 (m, 1H),  
7.25 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 466 (M)

実施例 70 : N-イソプロピル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法により調製した6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール(5.04 g)を50 mLのアセトンに溶解し、2.25 gの水酸化カリウム、8.45 gのよう化イソプロピルを加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈澱を集め、2.60 gのN-イソプロピル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

実施例 71 : N-イソプロピル-6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

N-イソプロピル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール(2.60 g)を100 mLの酢酸に溶解し、2.75 gの鉄粉を加え、50℃に加温して3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加え希釈した。反応液を1N-水酸化ナトリウム液で塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル=7/3)で精製し、1.35 gのN-イソプロピル-6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

実施例 72 : N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールの合成

N-イソプロピル-6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール(9.84g)、5.05gのトリエチルアミンを100mLのジクロロメタンに溶解し、7.85gのクロロギ酸フェニルを滴下により加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を10%のクエン酸

水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝8／2）で精製した後、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶液から再結晶を行い、2.27 gのN-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

#### 実施例73：化合物4-1の合成

N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール（88 mg）を3 mLのジクロロメタン、アセトニトリル混合液（1／1）に溶解し、40%のメチルアミンメタノール溶液（96 mg）を加えて還留条件にて8時間攪拌した。反応液を室温で静置し、析出した結晶を集め、アセトニトリルで洗浄して63 mgの化合物4-1を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.68-2.82 (m+d, 7H), 4.62 (sep. 1H), 6.10 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 285 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例74：化合物4-2の合成

N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール（88 mg）をジクロロメタンに溶解し、31 mgのヒドロキシエチルアミンを加えて、還留条件にて8時間攪拌した。反応液を室温で静置し、析出した結晶を集め、アセトニトリルで洗浄して35 mgの化合物4-2を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.62 (sep. 1H), 5.12 (t, 1H), 6.28 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 315 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例75：化合物4-3の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヒドロキシブチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様にして化合物 4-3 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.62 (sep. 1H), 6.15 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 7 6 : 化合物 4-4 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-アミノブチロニトリルを用い、後は実施例 7 4 と同様にして化合物 4-4 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 6H), 2.37 (t, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 7 7 : 化合物 4-5 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヒドロキシエトキシエチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様にして化合物 4-5 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.42 (t, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 359 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 7 8 : 化合物 4-6 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにイソプロピルスルホニルブチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様にして化合物 4-6 を合成した。



$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (d, 6H), 1.52-1.68 (m+d, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.10-3.26 (m, 4H), 4.56 (t, 1H), 4.62 (sep. 1H), 4.75 (br, 1H), 6.15 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 448 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 79 : 化合物 4-7 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピコリルアミンを用い、後は実施例 74 と同様にして化合物 4-7 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 3H), 5.93 (br, 1H), 6.61 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.67 (ddd, 1H), 8.46 (dd, 1H)  
FAB-MS (m/e) 363 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 80 : 化合物 4-8 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピコリルアミンを用い、後は実施例 74 と同様にして化合物 4-8 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.42 (d, 2H), 4.56 (sep., 1H), 5.09 (t, 1H), 6.25 (br, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.4-68.49 (m, 2H)  
FAB-MS (m/e) 363 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 81 : 化合物 4-9 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピコリルアミンを用い、後は実施例 74 と同様にして化合物 4-9 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 4H), 4.43 (d, 2H), 4.56 (sep., 1H), 5.24 (t, 1H), 6.41 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H),

7.24 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.50 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 363 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 : 化合物 4-10 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにイミダゾリルメチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様にして化合物 4-10 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (d, 6H), 1.8-2.1 (m, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.19 (dq, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.46 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 379 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 8 3 : 化合物 5-1 の合成

実施例 7 1 で得られた N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (228 mg)、161 mg のジメチルアミノカルボニルクロライド、152 mg のトリエチルアミンを 2 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した後に酢酸エチルを加え、有機層を 10% のクエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: ジクロロメタン/酢酸エチル=8/2) で精製した後、ジクロロメタンとヘキサンの混合溶液から再結晶を行い、78 mg の化合物 5-1 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 4.56 (sep., 1H), 6.25 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 299 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 8 4 : 化合物 5-2 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルイソプロピルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (d, 6H), 1.54 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 4.46-4.68 (m, 2H), 6.40 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 327 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>

#### 実施例 8 5 : 化合物 5-3 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルブチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.57-1.70 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 4.55 (sep., 1H), 6.28 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>

#### 実施例 8 6 : 化合物 5-4 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルヒドロキシエチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.55 (sep., 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.10 (br, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 329 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>

#### 実施例 8 7 : 化合物 5-5 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N,N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (d, 6H), 1.65-1.90 (m, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.39

(t, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.52 (sep, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 9.36 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 370 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 88 : 化合物 5-6 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-メチルアミノブタノールを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.54 (sep, 1H), 6.50 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.46 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 358 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 89 : 化合物 5-7 の合成

4-アミノ-1-ブタノール (8.0 g) を 150 mL のメタノールに溶解して氷冷し、ここに 39 g の二炭酸ジ-*t*-ブチルをゆっくり加えた。室温で 1 時間攪拌後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH:CHCl<sub>3</sub>=1:20) で原点成分を除いた。得られた Boc 体 (9.0 g) を 500 mL の三口フラスコにとり、窒素置換して 100 mL の無水テトラヒドロフラン、4.4 g の水素化リチウムアルミニウムを加え、60℃ の油浴で 9.5 時間攪拌した。氷冷後メタノールで反応を停止し、固体成分をろ過で除去してろ液を濃縮した。さらにメタノール (100 mL) を加えて氷冷し、9.8 g の二炭酸ジ-*t*-ブチルをゆっくり加えた。室温で 5 時間攪拌後濃縮し、水を加えろ過で固体成分を除去しながら有機層を酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム) により精製して 4.25 g の N-Boc-N-メチルアミノブタノールを得た。

得られた N-Boc-N-メチルアミノブタノール (4.00 g) を 200 mL の三口フラスコにとり、窒素置換して 35 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し、60%水素化ナ

トリウム (1.77 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。続いて、1.87 mL のヨウ化メチルを滴下し 50℃ の油浴で 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、有機層を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) により精製して 4.25 g の N-Boc-N-メチル-N-メトキシブチルアミンを得た。

次に、得られたメトキシ体 (956 mg) を 10 mL のジオキサンに溶解し、20 mL の 4N 塩酸/ジオキサン溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をトリエチルアミンで中和した後、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残留物を 20 mL のクロロホルム溶液に溶解し、実施例 72 で得られた N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (95 mg) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=4/6) により精製して 202 mg の化合物 5-7 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 8H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.63 (bs, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

MS (m/e) 371 (M) FAB-MS (m/e) 370 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 90 : 化合物 5-8 の合成

実施例 88 で合成した化合物 5-6 (195 mg) を 5 mL のピリジンに溶解し、50.6 μl のメタンスルホンクロリドを加え、室温で 20 分攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1N 塩酸で 2 回、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。

残留物を精製することなくジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、106 mg のアジ化ナトリウムを加え、90℃ の油浴で 30 分加熱した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、アジ化物 (205 mg) を得た。得られたアジ化物 (205 mg) を 6 mL のエタノールに

溶解し、40 mg の 10% のパラジウム炭素を加え水素置換（常圧）した。室温で 2.5 時間攪拌後、不溶物をろ過で除去し、ろ液の溶媒を留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／9～15／85）により精製して 138 mg の化合物 5-8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.3-1.6 (m, 4H), 1.52 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.80 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.01 (b, 2H)

FAB-MS (m/e) 357 (M+H) FAB-MS (m/e) 370 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 9 1 : 化合物 5-9 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-メチルアミノプロピオニトリルを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.58 (sep., 1H), 6.39 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 9 2 : 化合物 5-10 の合成

2-(2-アミノエトキシ)エタノール (4.19 g) を 10 mL のトルエンに溶解し、2.84 mL のベンジルオキシカルボニルクロリドを加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して水で希釈した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／20）により精製して 2.61 g のベンジルオキシカルボニルアミノ体を得た。

次に、得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (0.96 g) を 200 mL 三口フラスコにとり窒素置換し、4 mL の無水テトラヒドロフランに溶解した。氷冷後、310 mg の水素化リチウムアルミニウムをゆっくり加え、60℃に加熱し 30 分攪拌

した。メタノールで反応を停止し、固体をろ過で除去した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残留物を精製することなく 10 mL のクロロホルムに溶解し、実施例 3 で得られた N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール (150 mg) を加えて 12 時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/99 - 2/99) により精製した後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 5/95) により精製し、132 mg の化合物 5-10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 373 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 93 : 化合物 5-11 の合成

実施例 92 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ)エタノールの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、後は実施例 92 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.3-2.0 (m, 14H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)

MS (m/e) 367 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 94 : 化合物 5-12 の合成

実施例 92 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ)エタノールの代わりに trans-4-アミノシクロヘキサノールを用い、後は実施例 92 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.4-2.1 (m, 12H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

MS (m/e) 383 (M)<sup>+</sup>

実施例 9 5 : 化合物 5 - 1 3 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルテトラヒドロフルフリルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-2.0 (m+d, 10H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.52 (sep., 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 369 (M)<sup>+</sup>

実施例 9 6 : 化合物 5 - 1 4 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48巻、1999頁、(1992年)記載の方法で得られる(2-ピペリジノエチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.54 (m, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.78-2.00 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.54 (sep, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 9.48 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 397 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 9 7 : 化合物 5 - 1 5 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48巻、1999頁、(1992年)記載の方法で得られる(2-(4-N-メチルピペラジノ)エチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.40-2.80 (m, 14H), 2.98 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.54 (sep., 1H), 7.12 (dd,



1H), 7.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.98 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 98 : 化合物 5-16 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにテトラヘドロン誌、48 巻、1999 頁、(1992 年) 記載の方法で得られる (2-モルホリノエチル)-N-メチルアミンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 10H), 2.99 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.54 (sep., 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.72 (brs, 1H)

FAB-MS (m/e) 399 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 99 : 化合物 5-17 の合成

実施例 92 中の記述で、2-(2-アミノエトキシ) エタノールの代わりに 2-アミノメチルピリジンを用い、後は実施例 92 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.36 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.58 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 376 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 100 : 化合物 5-18 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.54 (sep, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.80 (brs, 1H), 8.62 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 101 : 化合物 5-19 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにジャーナル・オブ・ヘテロサイクル・ケミストリー誌、27 巻、147 頁、(1990 年) 記載の方法で得られる 3-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (d, 6H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.60 (t, 3H), 4.56 (sep, 1H), 6.40 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.788 (brs, 1H), 8.64 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 102 : 化合物 5-20 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-(2-メチルアミノエチル)-ピリジンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 4.56 (sep, 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.52 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 391 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 103 : 化合物 5-21 の合成

実施例 88 記載の方法により得られた化合物 5-6 (195 mg) を 5 mL のピリジンに溶解し、50.6 μl のメタンスルホニルクロリドを加え、室温で 2.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出して、有機層を 1N 塩酸で 2 回、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。残留物を精製することなく 5 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、111 mg のフタルイミドカリウムを加

え、室温で1.5時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製して153 mgの化合物5-21を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.6-2.0 (m, 8H), 2.6-2.7 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.43 (bs, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 2H)

FAB-MS (m/e) 486 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例104：化合物5-22の合成

1-(3-アミノプロピル)イミダゾール (5.00 g) を40 mLのアセトニトリルに溶解し、5.03 gの炭酸水素ナトリウムを加え氷冷した。6.55 mLのベンジルオキシカルボニルクロリドをゆっくり加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し水で希釈した。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／20）により精製してベンジルオキシカルボニルアミノ体 (9.28 g) を得た。

次に得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (1.31 g) を200 mLの三口フラスコにとり窒素置換した。無水テトラヒドロフラン (15 mL) を加え、氷冷後、336 mgの水素化リチウムアルミニウムをゆっくり加え、60℃に加熱し30分攪拌した。メタノールで反応を停止し、不溶物をろ過で除去した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物を精製することなく30 mLのクロロホルムに溶解し、230 mgのN-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールとともに1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／20）により精製して220 mgの化合物5-22を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.72

(m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.30 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 394 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 105 : 化合物 5-23 の合成

2-アミノエタノール (7.2 mL) を 20 mL のトルエンに溶解して氷冷し、ベンジルオキシカルボニルクロリド (7.2 mL) とトルエン (40 mL) の混合液をゆっくり滴下した。1 時間攪拌後、反応液を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残留物をヘキサン/酢酸エチル = 1/1 の混合液で再結晶してベンジルオキシカルボニルアミノ体 (8.20 g) を得た。

次に、得られたベンジルオキシカルボニルアミノ体 (5.40 g) を 30 mL のピリジンに溶解し、氷冷後、6.33 g のトシルクロリドを加え 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出して、有機層を 1N 塩酸で 2 回、水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、減圧濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄することにより精製し、トシラート (5.40 g) を得た。

続いて、得られたトシラート (2.26 g) を 15 mL のアセトニトリルに溶解し、654 mg の 3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール、1.35 mL のトリエチルアミンを順次加え、80℃で 7 時間加熱した。溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/50) により精製してトリアゾール置換体 (1.39 mg) を得た。

得られたトリアゾール置換体 (552 mg) を 200 mL 三口フラスコに入れ窒素置換、氷冷し、15 mL の無水テトラヒドロフラン、151 mg の水素化リチウムアルミニウムを加え、70℃の油浴で 3 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルを注ぎ、少量の水を入れろ過し、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残留物を

20 mL のクロロホルムに溶解し、75 mg の N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝3／97～5／95）により精製して 116 mg の化合物 5-23 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.00 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 412 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 106 : 化合物 5-24 の合成

実施例 105 中の記述で、2-アミノエタノールの代わりに 3-アミノ-1-プロパノールを用いることにより、後は同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (d, 6H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.6-2.8 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.96 (b, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.41 (d, 1H)

MS (m/e) 427 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 実施例 107 : 化合物 5-25 の合成

実施例 105 中の記述で、3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾールの代わりに 2-メルカプトイミダゾールを用いることにより、後は同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

MS (m/e) 412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 実施例 108 : 化合物 5-26 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-メチルアミノ

-1, 2-プロパンジオールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d, 6H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.55 (sep., 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

MS (m/e) 359 (M) $^+$

#### 実施例 1 0 9 : 化合物 6 - 1 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-エチルアミノブタノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.32-3.46 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 4.58 (sep, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 372 (M+H) $^+$

#### 実施例 1 1 0 : 化合物 6 - 2 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにジエタノールアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 4.08 n (br, 2H), 4.56 (sep, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.28 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 359 (M) $^+$

#### 実施例 1 1 1 : 化合物 6 - 3 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにジ (2-メトキシエチル) アミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (d, 6H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.40 (s, 6H), 3.55-3.70 (m 8H), 4.54 (sep, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H),

7.44 (d, 1H), 8.14 (br, 1H)

FAB-MS (m/e) 387 (M)<sup>+</sup>

実施例 1 1 2 : 化合物 7-1 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピロリジンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 8H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.14 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 325 (M)<sup>+</sup>

実施例 1 1 3 : 化合物 7-2 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピペリジンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-2.00 (m+d, 16H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.15 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 340 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 1 4 : 化合物 7-3 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにヘキサメチレンジアミンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (d, 6H), 1.60-2.00 (m, 12H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.28 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 353 (M)<sup>+</sup>

## 実施例 115 : 化合物 7-4 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピロリジノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-2.00 (m+d, 14H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 340 (M-H) $^+$

## 実施例 116 : 化合物 7-5 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに (s)-(+)-2-ピロリジンメタノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 7H), 1.80-2.00 (m, 7H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.20 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M-H) $^+$

## 実施例 117 : 化合物 7-6 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに (R)-(-)-2-ピロリジンメタノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 7H), 1.80-2.00 (m, 7H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.80 (m, 4H), 4.20 (br, 1H), 4.55 (sep, 1H), 6.70 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M-H) $^+$

## 実施例 118 : 化合物 7-7 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。



$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 3H), 4.55 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 355 (M)<sup>+</sup>

実施例 119 : 化合物 7-8 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ヒドロキシピペリジンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 8H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.57 (m, 1H), 4.54 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 354 (M-H)<sup>+</sup>

実施例 120 : 化合物 7-9 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピペリジンメタノールを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m+d, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.30-4.40 (br, 1H), 4.54 (sep, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 369 (M)<sup>+</sup>

実施例 121 : 化合物 7-10 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 3-ピペリジンメタノールを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (m, 11H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 369 (M)<sup>+</sup>

実施例 1 2 2 : 化合物 7-11 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ピペリジンエタノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-2.00 (m+d, 18H), 2.60-2.80 (m+t, 6H), 3.50-4.00 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 6.85 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 384 (M)<sup>+</sup>

実施例 1 2 3 : 化合物 7-12 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピペリジンエタノールを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.00 (m+d, 17H), 2.60-2.80 (m+t, 6H), 3.70-4.00 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.56 (sep, 1H), 6.45 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 384 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 2 4 : 化合物 7-13 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 4-ピペリジンノビペリジンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-2.00 (d, 20H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.66 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.86 (ddd, 2H), 4.15 (ddd, 2H), 4.55 (sep, 1H), 6.34 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 423 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 1 2 5 : 化合物 7-14 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにチアゾリジンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.11 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.55 (sep, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.25 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 1 2 6 : 化合物 7 - 1 5 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにチオモルホリンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{dmsO-d}_6$ )  $\delta$  1.48 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.54-2.60 (m, 6H), 2.70-2.75 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 4.55 (sep, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)

FAB-MS (m/e) 357 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 1 2 7 : 化合物 7 - 1 6 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2, 6-ジメチルモルホリンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (d, 6H), 1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 4.56 (sep, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 368 ( $\text{M-H}^+$ )

#### 実施例 1 2 8 : 化合物 7 - 1 7 の合成

実施例 7 4 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 2-ヒドロキシエチルモルホリンを用い、後は実施例 7 4 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ )  $\delta$  1.50-1.75 (m+d, 8H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.33 (br, 1H), 2.60-2.75 (m, 5H), 2.80-3.04 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 5H), 4.55 (sep, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 385 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 129 : 化合物 7-18 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりにピペラジンをを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.92 (t, 4H), 3.48 (t, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.35 (br, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 130 : 化合物 7-19 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに N-メチルピペラジンをを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.51 (t, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.55 (t, 4H), 4.55 (sep, 1H), 6.32 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 354 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 131 : 化合物 7-20 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 1-(2-ピリジル)ピペラジンをを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.66 (br, 8H), 4.56 (sep, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.03 (dd,

1H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 8.21 (dd, 1H)

FAB-MS (m/e) 418 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 132 : 化合物 7-21 の合成

実施例 74 中の記述で、ヒドロキシエチルアミンの代わりに 1-(2-ピリミジル)ピペラジンを用い、後は実施例 74 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.61 (t, 4H), 3.93 (t, 4H), 4.56 (sep, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.35 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 418 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 133 : 化合物 7-22 の合成

N-Z-エタノールアミン (1.57 g) と N-Boc-ピペラジン (0.93 g) を 50 mL のアセトニトリルに溶解し、1.39 g の炭酸カリウムを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄した後、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、1.33 g の N-Z-(N-Boc-ピペラジノ)エチルアミンを得た。

得られた N-Z-(N-Boc-ピペラジノ)エチルアミン (1.33 g) を 5 mL のジオキサンに溶解し、5 mL の 4N 塩酸ジオキサン溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残留物を 1N 塩酸に溶解した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、40%水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮し、610 mg の N-Z-エチルアミンを得た。

得られた N-Z-エチルアミン (610 mg) と実施例 3 の方法で得た N-イソプロピル-6-フェノキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (810 mg) を 3 mL のジクロロメタンに溶解し、232 mg のトリエチルアミン、3 mL のアセト

ニトリルを加え、80℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／7）で精製し、0.53 gのN-イソプロピル-6-(2-(N-7-アミノ)エチル)ピペリラジノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

上記で得られたカルバゾール誘導体(258 mg)を20 mLのメタノールに溶解し、50 mgの10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。ろ過により不溶物を除き、ろ液を減圧下にて濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝8／2～7／3）で精製して120 mgのN-イソプロピル-6-(2-アミノエチル)ピペリラジノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

得られたアミン体(100 mg)をジクロロメタンに溶解し、55 mgのイソプロピルスルホニルクロリド、39 mgのトリエチルアミンを加えて室温で8時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮した。残留物をシリカゲルの薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／1）で精製し、16 mgの化合物7-22を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (d, 6H), 1.56 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.45 (t, 4H), 2.51 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.46 (t, 4H), 4.56 (sep, 1H), 4.86 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 489 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例134：化合物8-1の合成

塩化アンモニウム(1.27 g)を24 mlの水に溶解し、240 mlのイソプロピルアルコール、13.1 gの鉄粉を加え、攪拌しつつ15分間還流させた。続いて、ジャー

ナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法により調製した6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(10.0 g)を加えて5時間攪拌し、さらに塩化アンモニウム(0.53 g)及び鉄粉(5.19 g)を加え4時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、不溶物をろ過により除き、ろ液を濃縮した。次に、残留物を72 mlのテトラヒドロフランに溶解し、5.66 gのトリエチルアミン、5.83 gのモルホリノカルボニルクロリドと15 mlのテトラヒドロフランの混合溶液を滴下した。1時間半室温で攪拌した後、一昼夜室温で放置し、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を0.2N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンとメタノールの混合溶液で洗浄し、減圧乾燥することにより5.64 gの6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを得た。

上記で得られた6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(503 mg)を8 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、414 mgの水酸化カリウムを加えた後、237 mgのヨウ化メチルと8 mlのジメチルホルムアミドの混合溶液を滴下した。室温で15分間攪拌した後、水を加え、さらに2N塩酸を加えて得られた沈澱を濾取した。得られた沈澱をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して89 mgの化合物8-1を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 6.35 (br, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 313 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例135：化合物8-2の合成

実施例134で得られた6-モルホリノカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(503 mg)を15 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、414 mgの水酸化カリウムを加えた後、160  $\mu\text{L}$ のヨウ化エチルを滴下して室温で一時間攪拌した。反応液に水を加え、2N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を 0.2N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）で精製し、138 mg の化合物 8-2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.62-2.80 (m, 4H), 3.46 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 4.04 (q, 2H), 6.40 (brs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 328 (M+H) $^+$

#### 実施例 136：化合物 8-3 の合成

実施例 135 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化プロピルを用い、後は実施例 135 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.47 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.94 (t, 2H), 6.33 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 341 (M) $^+$

#### 実施例 137：化合物 8-4 の合成

実施例 71 で得られた N-イソプロピル-6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール (2.28 g)、1.80 g の 4-モルホリノカルボニルクロライド、1.20 g のトリエチルアミンを 20 mL のテトラヒドロフランに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した後に酢酸エチルを加え、有機層を 10% のクエン酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン／酢酸エチル＝8／2）で精製した後、エタノールから再結晶を行い、1.30 g の化合物 8-4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 4H),



3.48 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 4.55 (sep. 1H), 6.27 (br, 1H), 7.00 (dd, 1H),  
7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 341 (M)<sup>+</sup>

実施例 138 : 化合物 8-5 の合成

実施例 70 中の記述で、ヨウ化イソプロピルの代わりにヨウ化ブチルを用い、  
後は実施例 71、137 にしたがって同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.80-2.00  
(m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 3.97 (t, 2H), 6.29 (brs,  
1H), 7.02 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 355 (M)<sup>+</sup>

実施例 139 : 化合物 8-6 の合成

実施例 135 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化イソブチルを用い、  
後は実施例 135 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.15 (sep., 1H),  
2.68 (t, 4H), 3.47 (t, 4H), 3.71-3.77 (m, 6H), 6.31 (brs, 1H), 7.02 (dd, 1H),  
7.15 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 355 (M)<sup>+</sup>

実施例 140 : 化合物 8-7 の合成

実施例 135 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモメチルシクロプロパ  
ンを用い、後は実施例 135 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.25-0.35 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 1.10-1.25 (m,  
1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.89  
(d, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 353 (M)<sup>+</sup>

## 実施例 1 4 1 : 化合物 8 - 8 の合成

実施例 1 3 5 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモエチルメチルエーテルを用い、後は実施例 1 3 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.48 (t, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.74 (t, 4H), 4.16 (t, 2H), 6.35 (br, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 357 ( $\text{M}$ ) $^+$

## 実施例 1 4 2 : 化合物 8 - 9 の合成

実施例 1 3 5 中の記述で、ヨウ化エチルの代わりにブロモエタノールを用い、後は実施例 1 3 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.50 (t, 4H), 3.77 (t, 4H), 3.91 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 6.42 (brs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 343 ( $\text{M}$ ) $^+$

## 実施例 1 4 3 : 化合物 8 - 1 0 の合成

実施例 7 0 中の記述で、ヨウ化イソプロピルの代わりにクロロアセトニトリルを用い、後は実施例 7 1、1 3 7 にしたがって同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-2.10 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.34 (brs, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.53 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 338 ( $\text{M}$ ) $^+$

## 実施例 1 4 4 : 化合物 8 - 1 1 の合成

実施例 1 3 4 で得られた 6-モルホリノカルボニルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロカルバゾール (503 mg) に 5 mL の無水酢酸を加え、30 分間攪拌した後、トリフルオロボランエーテル錯体を数滴加えて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧下で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝96／4）で精製し、97mg の化合物 8-11 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 6.45 (brs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 342 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 実施例 145：化合物 9-1 の合成

4-メチルシクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 3-メチル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールを調製し、続いて、実施例 70、および実施例 71 と同様にして N-イソプロピル-3-メチル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾールに変換した後、実施例 137 と同様にして化合物 9-1 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 4.55 (sep., 1H), 6.31 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 ( $\text{M}$ ) $^+$

#### 実施例 146：化合物 9-2 の合成

4-メトキシシクロヘキサノンを出発物質に用い、後は実施例 145 と同様にして化合物 9-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H),

2.10-2.30 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.80 (ddd, 1H), 2.86 (ddd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (t, 4H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.75 (t, 4H), 4.55 (sep., 1H), 6.31 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 371 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例 147 : 化合物 10-1 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、83 3 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 70、実施例 71、実施例 72、および実施例 8 と同様にして化合物 10-1 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (d, 6H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.61 (sep. 1H), 6.51 (br, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)  
FAB-MS (m/e) 344 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 148 : 化合物 10-2 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、83 3 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 70、実施例 71、実施例 72、および実施例 100 と同様にして化合物 10-2 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (d, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.59 (sep. 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 8.61 (ddd, 1H)  
FAB-MS (m/e) 377 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 149 : 化合物 10-3 の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ[b]インドールを調製し、続いて、実施例70、実施例71、実施例72、および実施例101と同様にして化合物10-3を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (d, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.90-2.97 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.59 (sep. 1H), 6.16 (br, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.53 (m, 1H)

FAB-MS (m/e) 377 (M+H) $^+$

#### 実施例150：化合物10-4の合成

シクロペンタノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロペンツ[b]インドールを調製し、続いて、実施例70、実施例71、実施例72、および実施例137と同様にして化合物10-4を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (d, 6H), 2.53 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.52 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 4.65 (sep. 1H), 6.37 (br, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 327 (M) $^+$

#### 実施例151：化合物11-1の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833頁(1924)の方法に準じて2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ[b]インドールを調製し、続いて、実施例70、実施例71、実施例72、および実施例88と同様にして化合物11-1を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-2.00 (m+d, 16H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.68 (sep., 1H), 6.47 (br, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 371 (M)<sup>+</sup>

実施例 152 : 化合物 11-2 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、83 3 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 70、実施例 71、実施例 72、および実施例 100 と同様にして化合物 11-2 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (d, 6H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.68 (sep, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.79 (br, 1H), 8.63 (ddd, 1H)

FAB-MS (m/e) 404 (M)<sup>+</sup>

実施例 153 : 化合物 11-3 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、83 3 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 70、実施例 71、実施例 72、および実施例 101 と同様にして化合物 11-3 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (d, 3H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.69 (sep, 1H), 6.17 (brs, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.53 (dd, 2H)

FAB-MS (m/e) 404 (M)<sup>+</sup>

実施例 154 : 化合物 11-4 の合成

シクロヘキサノンからジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、83 3 頁 (1924) の方法に準じて 2-ニトロ-ヘキサヒドロシクロヘプツ [b] インドールを調製し、続いて、実施例 70、実施例 71、実施例 72、および実施例 1

37と同様にして化合物11-4を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (d, 6H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.74 (sep. 1H), 6.33 (br, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)

FAB-MS (m/e) 355 (M)<sup>+</sup>

#### 実施例155：化合物5-18の塩酸塩の調製

実施例100の方法で得られた化合物5-18を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸ジオキサン溶液を滴下して得られた沈澱をエーテルで洗い、それぞれ化合物5-18の塩酸塩を得た。化合物5-20、化合物5-21、化合物10-2、化合物10-3、化合物11-2、化合物11-3の塩酸塩も同様の方法により調製した。

#### 実施例156：化合物12-1の合成

3-フルオロベンゾヒドラジン (3.3 g) とシクロヘキサノン (2.2 g) をエタノール (30 ml) に加え、環流下2時間攪拌する。反応液を濃縮して得られた残さをヘキサン中で再結晶し、7-フルオロカルバゾール (1.81 g, 48%) を得た。次に、濃硫酸 (20 ml) を0℃まで冷やし、7-フルオロカルバゾール (2.1 g) と硝酸ナトリウム (900 mg) を加え10分間攪拌する。反応物をアイス層に注入し、ろ過することより、7-フルオロ-6-ニトロカルバゾール (1.1 g, 42%) を得た。得られた7-フルオロ-6-ニトロカルバゾール (500 mg) と KOH (200 mg) をアセトニドリル溶媒中攪拌し、其の中に2-ヨウトプロパン (500 mg) を滴下し、8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをカラムクロマトグラフィー (担体：シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン) で精製し、7-フルオロ-1-イソプロピル-6-ニトロカルバゾール (254 mg, 43%) を得た。得られた7-フルオロ-1-イソプロピル-6-ニトロカルバゾール

ール (500 mg) と Fe (400 mg) を 1 : 1 i-PrOH 水溶媒中、環流しながら攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン) で精製し、6-アミノ-7-フルオロ-1-イソプロピル-カルバゾール (290 mg, 65%) を得た。得られたアミノ体 (500 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶かし、其の中にクロロギ酸フェニル (190 mg) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に水を加え抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン) で精製し、フェニルウレタン (263 mg, 61%) を得た。

得られたフェニルウレタン (900 mg) と (4-ピリジノ) エチルアミン (400 mg) をアセトニトリル (15 ml) に溶かし、2 時間環流した。溶媒中反応液に水を加え抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン) で精製し、化合物 12-1 (814 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.57 (m, 6H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.68-2.73 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 4.50 (Sept, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.55 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 409 (M+H) $^+$

#### 実施例 157: 化合物 12-2 の合成

実施例 70 でジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー誌、833 頁 (1924) の方法に準じて 2-フルオロ-4-ニトロフェニルヒドラジンを用いて N-イソプロピル-6-ニトロ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールを合成し、後は実施例 71、実施例 72、実施例 102 の合成と同様にして化合物 12-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (d, 6H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.68-2.73 (m, 4H),



2.93 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.65 (Sept, 1H), 6.17 (br, 1H),  
6.87 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 8.54 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 408 M<sup>+</sup>

#### 実施例 158 : 化合物 12-3 の合成

実施例 72 でクロロギ酸フェニルの代わりにフェニルチオクロロホルメートを用い、後は実施例 102 の合成と同様にして化合物 12-3 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59 (d, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.68-2.73 (m, 4H),  
3.09 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 4.65 (Sept, 1H), 6.86 (dd, 1H),  
7.19 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.54 (d, 2H)

FAB-MS (m/e) 406 M<sup>+</sup>

#### 試験例 1 : Y5 受容体結合阻害試験

ヒト Y5 受容体遺伝子の単離は、その cDNA 配列 [ネイチャー (Nature)、382 巻、168 頁 (1996 年)] を基に、PCR 法により遺伝子断片を増幅し、発現ベクター pcDNA3 に組み込むことにより行った。ABI PRISM Dye Termination Kit (Perkin elmer 社製) を用いて得られたヒト Y5 遺伝子のシーケンスを解析し、正しい配列であることを確認した。ヒト Y5 受容体の発現は、バキュロウイルス発現系を用いて行った。バキュロウイルス発現系キット (Life Technologies 社) を用いて、ヒト Y5 遺伝子を含む組換えウイルスを調製し High Five 昆虫細胞に感染させることにより、ヒト Y5 受容体を大量に発現させた。

ヒト Y5 受容体を発現させた昆虫細胞より調製した膜標品を、被検化合物 (10 μM) 及び <sup>3</sup>H-NPY (Amersham Pharmacia Biotech 社製) とともに、アッセイ緩衝液 (1 mM 塩化マグネシウム、0.25 mg/ml バシトラシン、10 μg/ml ロイペプチン、1 μg/ml エベラクトン B、1% 牛胎児血清アルブミンを含む 50 mM HEPES 緩衝液、pH 7.4) 中で、4℃ で 2 時間インキュベートした。膜に結合した放射活性の回収は、96 ユニフィルターを用い濾過法で行った。ヒト Y5 受容体への特異的結合は、コール

ド NPY を過剰添加した際に拮抗される結合とした。結果を表 1 に示す。表中、阻害率は、被検化合物の溶媒群の Y5 特異的結合量に対する被検化合物の阻害率(%)で示した。

表 1

被験化合物	%阻害率 (10 $\mu$ M)	被験化合物	%阻害率 (10 $\mu$ M)
化合物 1-1	95	化合物 1-39	80
化合物 1-2	91	化合物 1-40	91
化合物 1-3	78	化合物 1-41	52
化合物 1-4	100	化合物 1-42	74
化合物 1-5	98	化合物 1-43	54
化合物 1-6	93	化合物 1-44	69
化合物 1-7	100	化合物 1-45	87
化合物 1-8	100	化合物 1-46	102
化合物 1-9	100	化合物 1-47	100
化合物 1-10	99	化合物 1-48	96
化合物 1-11	103	化合物 1-49	91
化合物 1-12	77	化合物 1-50	89
化合物 1-13	109	化合物 1-51	80
化合物 1-14	106	化合物 1-52	88
化合物 1-15	111	化合物 1-53	66
化合物 1-16	94	化合物 1-54	88
化合物 1-17	93	化合物 1-56	94
化合物 1-18	88	化合物 1-57	89
化合物 1-19	84	化合物 1-58	66
化合物 1-20	86	化合物 1-59	93
化合物 1-21	97	化合物 1-60	86
化合物 1-22	89	化合物 1-61	77
化合物 1-23	77	化合物 1-62	50
化合物 1-24	98		
化合物 1-25	100	化合物 2-1	71
化合物 1-26	82	化合物 2-4	85
化合物 1-27	96	化合物 2-6	67
化合物 1-28	100		
化合物 1-29	89	化合物 3-1	88
化合物 1-30	99	化合物 3-2	94
化合物 1-31	94	化合物 3-3	89
化合物 1-32	97	化合物 3-4	96
化合物 1-33	82	化合物 3-5	100
化合物 1-34	88	化合物 3-6	91
化合物 1-35	75	化合物 3-7	95
化合物 1-36	92	化合物 3-8	73

表 2

被験化合物	%阻害率 (10 $\mu$ M)	被験化合物	%阻害率 (10 $\mu$ M)
化合物 4-1	85	化合物 7-4	90
化合物 4-2	89	化合物 7-5	100
化合物 4-3	99	化合物 7-6	88
化合物 4-4	98	化合物 7-7	97
化合物 4-5	102	化合物 7-8	97
化合物 4-6	99	化合物 7-9	91
化合物 4-7	93	化合物 7-10	97
化合物 4-8	84	化合物 7-11	95
化合物 4-9	86	化合物 7-12	94
化合物 4-10	92	化合物 7-13	83
		化合物 7-14	96
化合物 5-1	90	化合物 7-15	88
化合物 5-2	97	化合物 7-16	96
化合物 5-3	98	化合物 7-17	99
化合物 5-4	101	化合物 7-18	92
化合物 5-5	82	化合物 7-19	75
化合物 5-6	89	化合物 7-20	89
化合物 5-7	100	化合物 7-21	80
化合物 5-8	75	化合物 7-22	86
化合物 5-9	98		
化合物 5-10	104	化合物 8-1	82
化合物 5-11	97	化合物 8-2	95
化合物 5-12	100	化合物 8-3	101
化合物 5-13	98	化合物 8-4	98
化合物 5-14	95	化合物 8-5	85
化合物 5-15	87	化合物 8-6	100
化合物 5-16	86	化合物 8-7	100
化合物 5-17	100	化合物 8-8	73
化合物 5-18	100	化合物 8-9	101
化合物 5-19	100	化合物 8-10	78
化合物 5-20	103	化合物 8-11	102
化合物 5-21	99		
化合物 5-22	100	化合物 9-1	96
化合物 5-23	98	化合物 9-2	78
化合物 5-24	95		
化合物 5-25	101	化合物 10-1	100

化合物 5-26	108	化合物 10-2	83
		化合物 10-3	95
化合物 6-1	94	化合物 10-4	94
化合物 6-2	86		
化合物 6-3	102	化合物 11-1	100
		化合物 11-2	96
化合物 7-1	92	化合物 11-3	100
化合物 7-2	99	化合物 11-4	97
化合物 7-3	98		
		化合物 12-1	100
		化合物 12-2	96
		化合物 12-3	97

#### 試験例 2：NPY により誘発される摂食行動に対する動物試験

雄性 ddY マウス (5 週齢、25-35g) を無麻酔下で保定し、二段針 (2.5mm) を用いて側脳室 (bregma より右に 1.0mm) にニューロペプチド Y (human/rat NPY, 300pmol/mouse) を投与した。被検化合物は蒸留水に溶解させ、NPY 投与の 1 時間前に経口投与した。NPY 投与から 4 時間にかけて摂食量を計測した。本発明の化合物は蒸留水のみを経口投与した対照群に比べて、NPY により誘発される摂食量を有意に抑制した。

#### 試験例 3：絶食により誘発される摂食行動に対する動物試験

雄性 ddY マウス (5 週齢、25-35g) を実験前日の正午より絶食させ、24 時間後に給餌を再開させた。被検化合物は蒸留水に溶解させ、再給餌開始の 1 時間前に経口投与した。再給餌から 4 時間にかけて摂食量を計測した。本発明の化合物は蒸留水のみを経口投与した対照群に比べて、絶食により誘発される摂食量を有意に抑制した。

#### 試験例 4：肥満病態動物に対する連投試験

雄性 ob/ob マウス (8 週齢、41g-53g) に蒸留水に溶解した被検化合物を毎日

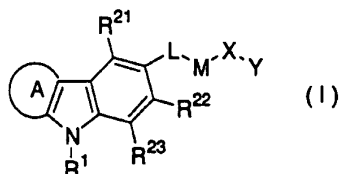
2回、2週間経口投与し摂食量を測定した。本発明の化合物は、蒸留水のみを経口投与した対照群に比べて摂食量を有意に抑制した。また連投終了時に血液パラメータを測定した結果、本発明の化合物は、蒸留水のみを経口投与した対照群に比べてグルコース、インスリン、脂質ならびにコルチコステロン濃度を低下させた。

#### 産業上の利用可能性

本発明の一般式 (I) 又は一般式 (IV) で表される化合物は、例えば、NPY が関与する疾患、特に NPY/Y5 受容体が関与する各種の疾患、例えば過食症や癌患者などの食欲不振などの摂食調節薬、うつ病、てんかん、痴呆などの中枢性疾患、肥満症、糖尿病、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、ホルモン異常などの代謝性疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記的一般式 (I) :



〔式中、Aは5～7員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

Lは、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ （式中、 $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Mは炭素数2～10個のアルキレン連結基〔該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子（少なくとも1個の炭素原子を除く）は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3～8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい〕を示し、ただしLが $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ を示す場合にはMが単結合であってもよく；

Xは $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ （式中、 $\text{R}^4$ は水素原子、アルキル基、又は低級アシル基を示し、該アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、 $\text{R}^5$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 $\text{R}^4$ はM

と連結して環を形成してもよい) からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Mが単結合を示す場合にはXは-NR<sup>4</sup>-を示し(ただしこの場合においてR<sup>4</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記-NR<sup>5</sup>-CO-、-NR<sup>5</sup>-CS-、及び-NR<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>- (式中、R<sup>5</sup>は上記と同義である) からなる群から選ばれる連結基を示し；

Yは炭素数1~20個のアルキル基(該アルキル基は環構造を含んでいてもよい)、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基(上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよく、R<sup>5</sup>と結合して環を形成してもよい)を示すが、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5~7員の非芳香族ヘテロ環基を示し、Mが単結合を示す場合には、R<sup>4</sup>及びYは互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよく(該環はR<sup>4</sup>及びYが結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい)；

R<sup>1</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基(上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し；

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、及びR<sup>23</sup>はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基(該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示す]で表わされる化合物又はその塩。

2. Aが5~7員の炭化水素環基(環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級ア



ルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し;

Lが、 $-\text{NR}^3-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-\text{SO}_2-$ 、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^3-$ (式中、 $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)からなる群から選ばれる連結基を示し;

Mが炭素数2~10個のアルキレン連結基[該アルキレン連結基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該アルキレン連結基の炭素鎖を構成する炭素原子(少なくとも1個の炭素原子を除く)は窒素原子、酸素原子、イオウ原子、又は3~8員のシクロアルキレン基で置換されていてもよく、該窒素原子は低級アルキル基又は低級アシル基で置換されていてもよく、該シクロアルキレン基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい]を示し;

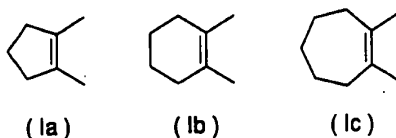
Xが $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ (式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 $\text{R}^4$ はMと連結して環を形成してもよい)からなる群から選ばれる連結基又は単結合を示すが、Aがベンゼン環を示す場合には、Xは上記 $-\text{NR}^5-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CS}-$ 、及び $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-$ (式中、 $\text{R}^5$ は上記と同義である)からなる群から選ばれる連結基を示し;  
Yが炭素数1~12個のアルキル基、炭素数6~12個のアリール基、アミノ基、炭素数1~8個のモノアルキルアミノ基、炭素数2~16個のジアルキルアミノ基、炭素数4~8個のアザシクロアルキル基、ホスホリル基、炭素数1~8個のモノアルキルホスホリル基、炭素数2~16個のジアルキルホスホリル基、芳香族ヘテロ環基、及び5~7員の非芳香族ヘテロ環基からなる群から選ばれる置換基(上記の基はさらに1又は2個以上の置換基を有していてもよく、 $\text{R}^5$ と結合して環を形成してもよい)を示すが、Xが単結合を示す場合には、Yは芳香族ヘテロ環基又は5~7員の非芳香族ヘテロ環基を示し;

$\text{R}^1$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基(上記の基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい)を示し;

$\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、及び $\text{R}^{23}$ がそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級ア

シル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

3. Aが下記の式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：



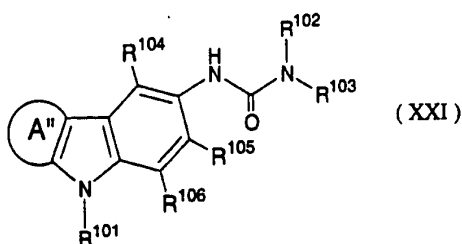
（上記の環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）で表わされる炭化水素環基である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。

4. Aがベンゼン環（該ベンゼン環は水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。

5. Lが $-NR^3-CO-$ であり、Xが $-NR^5-CO-$ 又は $-NR^5-SO_2-$ である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

6. Lが $-CO-NR^3-$ であり、Xが $-NR^5-CO-$ 又は $-NR^5-SO_2-$ である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

7. 下記の一般式(XXI)：



〔式中、A''は5～7員の炭化水素環基（環上には低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

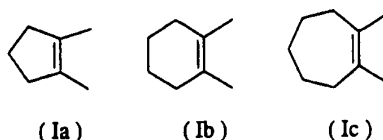
R<sup>101</sup>は低級アルキル基又は低級アシル基（該低級アルキル基又は該低級アシル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R<sup>102</sup>は水素原子又は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

R<sup>103</sup>は総炭素数1～20個のアルキル基（該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し、R<sup>102</sup>及びR<sup>103</sup>は互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよく（該環はR<sup>102</sup>及びR<sup>103</sup>が結合する窒素原子以外に1又は2個以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、環上に1又は2個以上の置換基を有していてもよい）；

R<sup>104</sup>、R<sup>105</sup>、及びR<sup>106</sup>はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

8. A''が下記的一般式(Ia)、(Ib)、又は(Ic)：



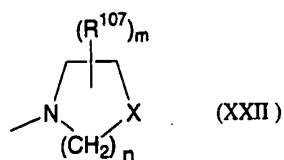
(上記の環は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよく、該低級アルキル基又は該低級アルコキシ基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい)で表わされる炭化水素環基である請求の範囲第7項に記載の化合物又はその塩。

9.  $R^{101}$  が低級アルキル基 (該アルキル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい) である請求の範囲第7項又は第8項に記載の化合物又はその塩。

10.  $R^{103}$  が窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は2個以上有する置換基を1又は2個以上有するアルキル基である請求項の範囲第7項から第9項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

11.  $R^{103}$  が示すアルキル基上の置換基が、水酸基、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、アルコキシアルキルオキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノアルコキシ基、低級アルキルカルボニルアミノアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアミノアルキルチオ基、低級アルキルカルボニルアミノアルキルチオ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、トリアゾリルチオ基、及びイミダゾリルチオ基からなる群から選ばれる置換基である請求の範囲第10項に記載の化合物又はその塩。

12.  $R^{102}$  及び  $R^{103}$  が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに形成する環が下記の式 (XXII) :



〔式中、X は-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-、-NH-、又は-NR<sup>108</sup>-〔式中、R<sup>108</sup>は低級アルキル基、低級アシル基、フェニル基、又はヘテロ環基（該低級アルキル基、該低級アシル基、該フェニル基、又は該ヘテロ環基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕を示し；

n は1～4の整数を示し；

R<sup>107</sup> は水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルカルボニル基（該低級アルキル基、該低級アルコキシ基、該低級アルキルチオ基、又は該低級アルキルカルボニル基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、アリール基（該アリール基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）、又はヘテロ環基を示し；

m は0～4の整数を示し、R<sup>107</sup>が複数個存在する場合にはR<sup>107</sup>はそれぞれ独立であり、同一でも異なってもよい〕で表わされる環である請求の範囲第7項から第11項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

13. X が-CH<sub>2</sub>-、-O-、又は-S-である請求の範囲第12項に記載の化合物又はその塩。

14. 請求の範囲第1項から第13項のいずれか1項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

15. 摂食調整のための請求の範囲第14項に記載の医薬。

16. 糖尿病の予防及び／又は治療のための請求の範囲第14項に記載の医薬。

17. 高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び／又は治療のための請求の範囲第14項に記載の医薬。

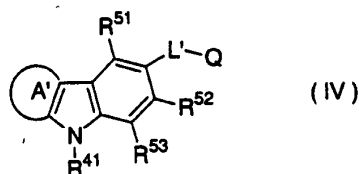
18. 神経ペプチドY受容体リガンドである請求の範囲第1項から第13項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩。

19. 請求の範囲 14 項から第 16 項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第 1 項から第 13 項のいずれか 1 項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用。

20. 節食の調節方法であって、請求の範囲第 1 項から第 13 項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

21. NPY が関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、請求の範囲第 1 項から第 13 項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

22. 下記の一般式 (IV) :



〔式中、A' は 5～7 員の炭化水素環基（環上には水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる 1 又は 2 個以上の置換基を有してもよく、該低級アルキル基、該低級アシル基、又は該低級アルコキシ基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

L' は、 $-\text{NR}^{63}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{63}-$ 、 $-\text{NR}^{63}-\text{SO}_2-$ 、及び  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{63}-$

（式中、 $\text{R}^{63}$  は水素原子、低級アルキル基、又は低級アシル基を示し、該低級アルキル基又は該低級アシル基は 1 又は 2 個以上の置換基を有していてもよい）からなる群から選ばれる連結基を示し；

Q はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルアルケニル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキルアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、ア

ルキルシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、及びアルキルアザシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

$R^{41}$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、及び低級アシル基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は環構造を含んでいてもよく、1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示し；

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、及び  $R^{53}$  はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、及びアミド基からなる群から選ばれる置換基（該置換基は1又は2個以上の置換基を有していてもよい）を示す〕で表わされる化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む神経ペプチドY受容体リガンド。

23.  $L'$  が  $-CONR^{63}-$  である請求の範囲第22項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む神経ペプチドY受容体リガンド。

24. 請求の範囲第22項又は第23項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む摂食調整のための医薬。

25. 請求の範囲第22項又は第23項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬。

26. 請求の範囲第22項又は第23項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む高コレステロール血症、高脂血症、又は動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬。

27. 請求の範囲第24項から第26項に記載の医薬の製造ための請求の範囲第22項又は第23項に記載の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用。

28. 節食の調節方法であって、請求の範囲第22項又は第23項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

29. NPYが関与する疾患の治療及び／又は予防方法であって、請求の範囲第22項又は第23項に記載の一般式(IV)で表わされる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02573

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, 209/94, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, C07F9/572, A61K31/403, 4035, 41, 4178, 4196, 4439, 454, 4709, 496, 506, 5377, 541, 55, 675, A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 13/12, 25/00, 27/06, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, 209/94, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, C07F9/572, A61K31/403, 4035, 41, 4178, 4196, 4439, 454, 4709, 496, 506, 5377, 541, 55, 675, A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 13/12, 25/00, 27/06, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/06717, A1 (NEUROGEN CORPORATION), 19 February, 1998 (19.02.98), especially, page 12, table 1, com.1,6,7 & US, 5892041, A & AU, 9740570, A1 & EP, 923574, A1	1-3, 14, 19, 27
X	Chemical Abstracts, vol.55, Column 18702,e (RN=102659-65-4)	1, 3
X	EP, 555824, A1 (Dr.Karl Thomae GmbH), 18 August, 1993 (18.08.93), example 2, etc. & DE, 4204270, A & US, 5391556, A & AU, 9332968, A & CA, 2089466, A & NO, 9300517, A & HU, 63624, A & JP, 6-16648, A & ZA, 9300975, A & IL, 104703, A	1-3, 14, 19, 27
A	JP, 9-157253, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 June, 1997 (17.06.97) (Family: none)	1-19, 22-27
A	WO, 97/09308, A1 (ELI LILLY AND Co.),	1-19,

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 June, 2000 (26.06.00)

Date of mailing of the international search report  
04 July, 2000 (04.07.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02573

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>13 March, 1997 (13.03.97),</p> <p>&amp; AU, 9669650, A      &amp; NO, 9702016, A</p> <p>&amp; EP, 789688, A1      &amp; CZ, 9701328, A</p> <p>&amp; BR, 9606619, A      &amp; JP, 10-508321, A</p> <p>&amp; KR, 97707093, A      &amp; HU, 9701714, A</p> <p>&amp; NZ, 918228, A</p>	22-27

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02573

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20,21,28,29  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 20,21,28,29 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02573

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, 209/94, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, C07F9/572,  
A61K31/403, 4035, 41, 4178, 4196, 4439, 454, 4709, 496, 506, 5377, 541, 55, 675,  
A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 13/12, 25/00, 27/06, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, 209/94, 401/12, 403/12, 405/12, 417/12, C07F9/572,  
A61K31/403, 4035, 41, 4178, 4196, 4439, 454, 4709, 496, 506, 5377, 541, 55, 675,  
A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 13/12, 25/00, 27/06, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/06717, A1 (NEUROGEN CORPORATION), 19. 2 月. 1998 (19. 02. 98), 特にp. 12, table1, com. 1, 6, 7 参照& US, 5892041, A&AU, 9740570, A1 & EP, 923574, A1	1-3, 14, 19, 27
X	Chemical Abstracts, vol. 55, 18702欄, e段 (RN=102659-65-4)	1, 3

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 06. 00

国際調査報告の発送日

04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保 印

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 555824, A1 (Dr. Karl Thomae GmbH), 18. 8 月. 1993 (18. 08. 93), 実施例2等参照& DE, 4204270, A&US, 5391556, A& AU, 9332968, A&CA, 2089466, A& NO, 9300517, A&HU, 63624, A& JP, 6-16648, A&ZA, 9300975, A& IL, 104703, A	1-3, 14, 19, 27
A	JP, 9-157253, A (山之内製薬株式会社), 17. 6 月. 1997 (17. 06. 97) (ファミリーなし)	1-19, 22-27
A	WO, 97/09308, A1 (ELI LILLY AND Co.), 13. 3 月. 1997 (13. 03. 97) & AU, 9669650, A&NO, 9702016, A& EP, 789688, A1&CZ, 9701328, A& BR, 9606619, A&JP, 10-508321, A& KR, 97707093, A&HU, 9701714, A& NZ, 918228, A	1-19, 22-27

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20, 21, 28, 29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 20, 21, 28, 29 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。